

NICHT- CHROMOSOMALE DYSMORPHIESYNDROME:
KLINIK UND GENETIK DES
WILLIAMS-BEUREN-SYNDROMS

EVA MARIA OTT

1985

*Duss
München*

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. med. H. Spiess)
Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik
(Leiter Prof. Dr. med. J.-D. Murken)

Nicht- chromosomale Dysmorphiesyndrome:
Klinik und Genetik des Williams-Beuren-Syndroms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Eva Maria Ott
aus
Augsburg

München 1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

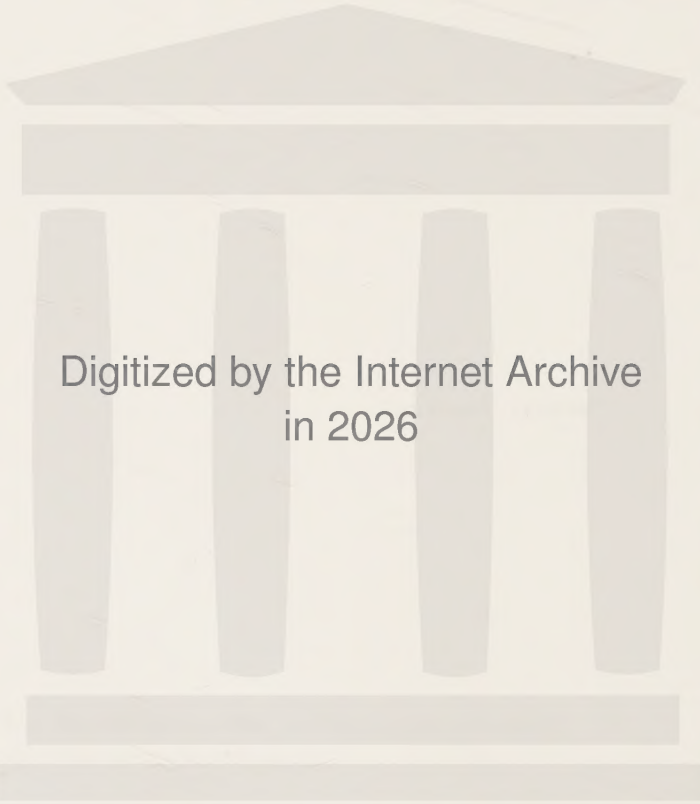
Berichterstatter: Prof. Dr. med. J.-D. Murken

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1985

meiner Familie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATUR ZUR PROBLEMATIK	2
2.1	Dysmorphiesyndrome	2
2.1.1	Definition des Syndrombegriffes	2
2.1.2	Definition des Begriffes "Dysmorphie"	2
2.1.3	Definition des Begriffes "Dysmorphiesyndrom"	2
2.1.4	Mögliche Ursachen für Dysmorphiesyndrome	3
2.1.4.1	Chromosomale Ursachen	3
2.1.4.2	Nicht-chromosomale Ursachen	3
2.1.4.3	Unbekannte Ursachen	4
2.2	Literatur zur Klinik des Williams-Beuren-Syndroms	5
2.2.1	Die "komplizierte" supra- valvuläre Aorten- stenose	5
2.2.1.1	Erstbeschreibung	5
2.2.1.2	Häufigkeit und Vorkommen der supra- valvulären Aortenstenose	5
2.2.1.3	Symptomatik und Diagnose der supra- valvulären Aortenstenose	7
2.2.1.4	Anatomische Formen der supra- valvulären Aortenstenose	7
2.2.2	Die schwere Form der Hypercalcämie der Kind- heit	8
2.2.2.1	Zusammenhang mit der "komplizierten" supra- valvulären Aortenstenose	8
2.2.2.2	Erstbeschreibung	8
2.2.2.3	Abgrenzung zur leichten Form der idiopathi- schen Hypercalcämie der Kindheit	9
2.2.2.4	Neue Definition des Krankheitsbildes der schweren Form der idiopathischen Hypercal- cämie der Kindheit (Fanconi-Schlesinger- Syndrom)	9
2.2.2.5	Der Begriff "Williams-Beuren-Syndrom". Das Fanconi-Schlesinger-Syndrom und die "komplizierte" supra- valvuläre Aortenstenose als das gleiche Syndrom	10

2.2.3	Der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms	11
2.2.3.1	Die Bedeutung des Phänotyps in der Syndromdefinition	11
2.2.3.2	Untersuchungen zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms	12
2.2.3.3	Zusammenfassung der Übersichtsarbeiten zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms	14
2.3	Literatur zur Ätiologie des Williams-Beuren-Syndroms	18
2.3.1	Wirkungen von Vitamin D	18
2.3.1.1	Physiologische Wirkungen	18
2.3.1.2	Überdosierung	18
2.3.1.3	Intrauterine Wirkungen einer Überdosierung	19
2.3.1.4	Wirkung der Rachitisprophylaxe	19
2.3.2	Der Vitamin-D-Haushalt bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom	20
2.3.2.1	Hypersensibilität gegenüber Vitamin D	20
2.3.2.2	Störung des Vitamin-D-Metabolismus	20
2.4	Literatur zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms	22
2.4.1	Hinweise auf eine genetische Ursache des Krankheitsbildes	22
2.4.2	Chromosomenuntersuchungen	22
2.4.3	Hypothesen zum Erbgang des Williams-Beuren-Syndroms	23
2.4.3.1	X-chromosomaler Erbgang	23
2.4.3.2	Multifaktorielle Ätiologie	23
2.4.3.3	Autosomal rezessiver Erbgang	24
2.4.3.4	Autosomal dominanter Erbgang	24
3.	PROBLEMATIK	27
4.	MATERIAL UND METHODE	29
4.1	Material	29
4.1.1	Eigene Fälle	29
4.1.2	Literaturberichte	29
4.1.3	Stammbäume	29

4.2	Systematische Befunderhebung	31
4.2.1	Auswertung der Fallberichte	31
4.2.2	Auswertung der Photographien	32
4.2.1.1	Qualitative Befunderhebung der cranio-facialen Dysmorphien	32
4.2.2.2	Quantitative Erfassung der craniofacialen Dysmorphien	37
4.2.3	Auswertung der Stammbäume	47
5.	ERGEBNISSE	48
5.1	Fallberichte der vier Fälle aus der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik München	48
5.1.1	Fall 1: S.K.	48
5.1.2	Fall 2: T.R.	54
5.1.3	Fall 3: M.B.	62
5.1.4	Fall 4: M.H.	70
5.2	Ergebnisse aus den Fallberichten und Photographien der Literatur zur Klinik des Williams-Beuren-Syndroms	77
5.2.1	Die Krankengeschichte von Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom	77
5.2.1.1	Pränatale Anamnese	77
5.2.1.2	Geburtsverlauf und Neugeborenenperiode	78
5.2.1.3	Weitere somatische Entwicklung	78
5.2.1.4	Psychomotorische Entwicklung	82
5.2.1.5	Erkrankungen der Patienten	84
5.2.1.5.1	Folgeerkrankungen der Hypercalcämie	84
5.2.1.5.2	Folgeerkrankungen der kardiovaskulären Fehlbildungen	84
5.2.2	Die craniofacialen Dysmorphien beim Williams-Beuren-Syndrom	85
5.2.2.1	Knöcherner Schädel - Kopfform - Haaransatz	85
5.2.2.2	Das Gesicht allgemein	86
5.2.2.3	Die Augenregion	87
5.2.2.4	Die Nasenregion	92
5.2.2.5	Die Mundregion	96
5.2.2.6	Die Ohrregion	102

5.2.3	Die Dysmorphien der Körperregionen	105
5.2.3.1	Der Stamm	105
5.2.3.2	Die Extremitäten	106
5.2.3.2.1	Obere Extremität	106
5.2.3.2.2	Untere Extremität	107
5.2.3.2.3	Knochenstruktur	107
5.2.3.2.4	Dermatoglyphen	108
5.2.4	Organsysteme	110
5.2.4.1	Gehirn	110
5.2.4.2	Herz-Kreislaufsystem	110
5.2.4.3	Urogenitaltrakt	111
5.2.4.4	Seh- und Hörfähigkeit	112
5.2.4.5	Integument / Muskulatur	112
5.2.5	Neurologische Befunde	112
5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms	114
5.3.1	Die craniofacialen Dysmorphien	114
5.3.1.1	Das "Phantombild" des Williams-Beuren-Syndroms	114
5.3.1.2	Das Photometrieprofil des Williams-Beuren-Syndroms	117
5.3.2	Der Merkmalskatalog des Williams-Beuren-Syndroms	119
5.4	Ergebnisse zur genetischen Beratungssituation beim Williams-Beuren-Syndrom	123
5.4.1	Die Prognose für das Kind	123
5.4.1.1	Lebenserwartung	123
5.4.1.2	Sozialisierung	123
5.4.2	Die Prognose für die betroffene Familie: Risiko der Wiederholung bei weiteren Nachkommen	124
5.4.2.1	Sporadische Fälle	124
5.4.2.2	Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit genetischer Belastung für das Krankheitsbild	124
5.4.2.2.1	Familien mit der erblichen isolierten supra-valvulären Aortenstenose und Symptomen im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms	126
5.4.2.2.2	Familien mit erblicher isolierter supra-valvulärer Aortenstenose und Fällen von Williams-Beuren-Syndrom	128

5.4.2.2.3	Familien mit der leichten Form der idio- pathischen Hypercalcämie und Fällen von Williams-Beuren-Syndrom	133
5.4.2.2.4	Familien mit Dysmorphien im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms und einem Fall des Syndroms	136
5.4.2.2.5	Mehrere Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in einer Familie ohne Belastung für Hyper- calcämie oder supraalvuläre Aortenstenose	138
6.	DISKUSSION	144
6.1	Diskussion der Phänotypdiagnostik	144
6.1.1	Allgemeine Problematik der Phänotypdiagnostik	144
6.1.2	Spezielle Problematik der Phänotypdiagnostik beim Williams-Beuren-Syndrom	145
6.1.3	Syndromwert des William-Beuren-Syndroms	
6.1.4	Diskussion der Diagnose Williams-Beuren- Syndrom bei den vier in der genetischen Be- ratungsstelle untersuchten Patienten	151
6.1.4.1	Fall 1: S.K.	151
6.1.4.2	Fall 2: T.R.	154
6.1.4.3	Fall 3: M.B.	158
6.1.4.4	Fall 4: M.H.	161
6.1.4.5	Zusammenfassung	164
6.1.5	Diskussion der Diagnose der Literaturpatien- ten	165
6.1.6	Diskussion des Syndromwertes als eines dia- gnostischen Hilfsmittels bei Patienten der genetischen Beratungsstelle	170
6.1.6.1	Patienten mit anderen chromosomalen und nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndromen	170
6.1.6.2	Patienten mit unklarem nicht-chromosomalem Dysmorphiesyndrom und der Differentialdia- gnose Williams-Beuren-Syndrom	177
6.1.6.3	Beurteilung der Phänotypanalyse	193
6.1.6.4	Beurteilung des Syndromwertes	193
6.1.7	Computerdiagnostik des Williams-Beuren- Syndroms	194

6.2	Diskussion der Ergebnisse zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms	196
6.2.1	Diskussion der publizierten Daten zu familiären Fällen von Williams-Beuren-Syndrom	196
6.2.1.1	Phänotypanalyse der familiären Fälle	196
6.2.1.2	Diskussion der Zwillingsfälle	197
6.2.2	Diskussion des Erbgangs des Williams-Beuren-Syndroms	197
6.2.3	Empirisches Risiko für das Auftreten eines Williams-Beuren-Syndroms in der Nachkommenschaft von Anlageträgern	200
6.2.4	Schlußfolgerungen für die genetische Beratungssituation	202
7.	ZUSAMMENFASSUNG	203
8.	LITERATURVERZEICHNIS	

1. EINLEITUNG

Das Williams-Beuren-Syndrom ist eine angeborene Erkrankung, die in die Gruppe der nicht-chromosomal-bedingten Dysmorphiesyndrome gehört. Der ursächliche genetische Defekt ist heute noch nicht nachweisbar. Deshalb kann die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom, die zur Einleitung einer genetischen Beratung der Familie wichtig ist, nur aufgrund des klinischen Bildes gestellt werden.

Bei der Diagnostik ist man bis jetzt auf eine intuitive Erfassung des Phänotyps angewiesen, da die Beschreibungen meist subjektiv und unvollständig sind. Auch gibt es noch keine fundierten Empfehlungen für die genetische Beratung von Betroffenen und ihren Familien.

In dieser Arbeit soll die systematische Befunderhebung von Phänotypmerkmalen auf das Williams-Beuren-Syndrom angewandt werden, um ein umfassendes Bild der Klinik des Syndroms zu erhalten und eine objektive Diagnostik zu ermöglichen. Dafür wird ein Merkmalskatalog des Williams-Beuren-Syndroms erstellt, an dem einzelne Fälle diskutiert werden. Um eine Grundlage für die genetische Beratung zu erhalten, werden die publizierten familiären Fälle aufgeführt und diskutiert.

Als Material für diese Untersuchungen dienten vier eigene Fälle und Fallberichte aus der Literatur, die nach einheitlichen Kriterien untersucht bzw. ausgewertet wurden.

2. LITERATUR ZUR PROBLEMATIK

2.1 Dysmorphiesyndrome

2.1.1 Definition des Syndrombegriffes

Unter dem Begriff Syndrom versteht man eine überzufällige, "regelhafte" Kombination verschiedener Krankheitszeichen und/ oder Anomalien als Folge einer gemeinsamen Ursache (91). Vom einfachen Symptomenkomplex unterscheidet sich das Syndrom durch den kausalgenetischen Zusammenhang zwischen gemeinsamer Ursache und klinischen Symptomen (57).

2.1.2 Definition des Begriffes "Dysmorphie"

Dysmorphiezeichen sind kleinere Anomalien der Körperform. Sie können von Fehlbildungen und Organdysplasien aufgrund des kleineren Ausmaßes der morphologischen Veränderung unterschieden werden (91). Es handelt sich bei ihnen um morphologische Abweichungen, welche eine Variation zum normalen Aussehen darstellen und die Körperfunktionen nicht beeinträchtigen (90).

2.1.3 Definition des Begriffes "Dysmorphiesyndrom"

Für Dysmorphiesyndrome ist neben Fehlbildungen und anderen Auffälligkeiten die spezifische Musterkombination von mehreren Dysmorphiezeichen kennzeichnend. Neben der dadurch bedingten Ähnlichkeit im Aussehen haben die Träger von Dysmorphiesyndromen meist auch eine Entwicklungsretardierung gemeinsam.

2.1.4 Mögliche Ursachen für Dysmorphiesyndrome

2.1.4.1 Chromosomale Ursachen

Durch chromosomale Aberrationen werden Dysmorphiesyndrome hervorgerufen. Dabei kann sowohl ein ganzes Chromosom (z.B. Chromosom 21: Down-Syndrom) als auch nur ein Teil eines Chromosoms (z.B. kurzer Arm eines Chromosoms 5: Cri-du-Chat-Syndrom) betroffen sein. Die Diagnose kann aus dem Karyogramm der Patienten gestellt werden, sofern es sich nicht um eine submikroskopisch kleine Chromosomenaberration handelt. An diese, heute noch nicht nachweisbaren chromosomalen Ursachen muß man stets bei Dysmorphiesyndromen mit unauffälligem Karyotyp denken.

Aufgrund des klinischen Bildes bzw. des Schweregrades einer Erkrankung lassen sich chromosomale und nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome nicht eindeutig unterscheiden. Auch leichte geistige Retardierung mit gering ausgeprägten Dysmorphiezeichen kann chromosomal bedingt sein.

2.1.4.2 Nicht-chromosomale Ursachen

Zu dieser Gruppe gehören alle Krankheitsbilder, bei denen sich keine chromosomale Ursache nachweisen läßt. Man unterscheidet zwischen Syndromen, deren Ursache im genetischen Material verankert ist, und solchen, die durch äußere Einflüsse zustandekommen. In die erste Gruppe gehören monogen bedingte Erkrankungen, die entweder autosomal dominant (z.B. Treacher-Collins-Syndrom), autosomal rezessiv (z.B. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom), x-chromosomal-dominant (z.B. Coffin-Lowry-Syndrom) oder x-chromosomal-rezessiv (z.B. Menkes-Syndrom) vererbt werden. Ebenfalls hereditärer Ursache sind die Syndrome, die durch Veränderung mehrerer Gene und den Einfluß von Umweltfaktoren (multifaktorielle Ätiologie) zustandekommen. Alle diese Erkrankungen werden

über den Phänotyp und ihre erblichen Ursachen über Stammbaumdaten identifiziert.

Demgegenüber stehen Krankheitsbilder mit exogener Ursache (z.B. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie, Alkohol-Embryopathie). Sie können durch den Phänotyp und eine genaue Anamneseerhebung bei der Mutter aufgedeckt werden.

2.1.4.3 Unbekannte Ursachen

Wird bei einem angeborenen Krankheitsbild trotz ausführlicher Diagnostik keine Ursache gefunden, ist eine genaue Phänotypanalyse besonders wichtig, um die Patienten bekannten oder eventuell neuen Syndromen zuordnen zu können, deren Ursache über Erfahrungen mit vielen Patienten vielleicht später gefunden werden kann.

2.2 Literatur zur Klinik des Williams-Beuren-Syndroms

Der Begriff Williams-Beuren-Syndrom wurde erst relativ spät - 1969 von Ebeling (32) - in die Literatur eingeführt. Zuvor wurde das Syndrom unter zwei klinischen Gesichtspunkten behandelt, die mit ihm vergesellschaftet sein können: 1. der supravalvulären Aortenstenose (124,7) und 2. der schweren Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit (36,61,69,107).

2.2.1 Die "komplizierte" supravalvuläre Aortenstenose

2.2.1.1 Erstbeschreibung

1961 beschrieb Williams, ein neuseeländischer Kardiologe, zusammen mit Barrat-Boyes und Lowe bei vier nicht verwandten Kindern ein neues Syndrom, das durch eine supra-valvuläre Aortenstenose, geistige Retardierung und ein charakteristisches Gesicht gekennzeichnet ist (124). Ein Jahr später publizierten Beuren und Apitz in Göttingen unabhängig davon drei weitere Fälle mit diesen Charakteristika (7). Sie fanden als weitere Merkmale des Krankheitsbildes periphere Pulmonalstenosen und typische Zahnfehlstellungen und bezeichneten das Syndrom als "komplizierte" supravalvuläre Aortenstenose (8).

2.2.1.2 Häufigkeit und Vorkommen der supravalvulären Aortenstenose

Die supravalvuläre Aortenstenose wurde pathologisch anatomisch erstmals 1930 von Mencarelli (84), klinisch erstmals 1958 von Denie und Verheught (27) diagnostiziert. Sie ist eine im Vergleich mit anderen angeborenen Herzfehlern seltene Fehlbildung. Nur 9 % aller angeborenen

Aortenstenosen liegen supravulvulär (66). In der Mehrzahl der Fälle tritt die Fehlbildung im Rahmen des oben genannten Syndroms auf (81). Daneben gibt es Fälle von supravulvulärer Aortenstenose bei Personen mit normalem Gesicht und normaler Intelligenz. Diese isolierte Form der supravulvulären Aortenstenose kommt sowohl sporadisch als auch familiär gehäuft vor und folgt in diesen Familien einem autosomal dominantem Erbgang mit variabler Expressivität (siehe Abb. 1), (24,86,111).

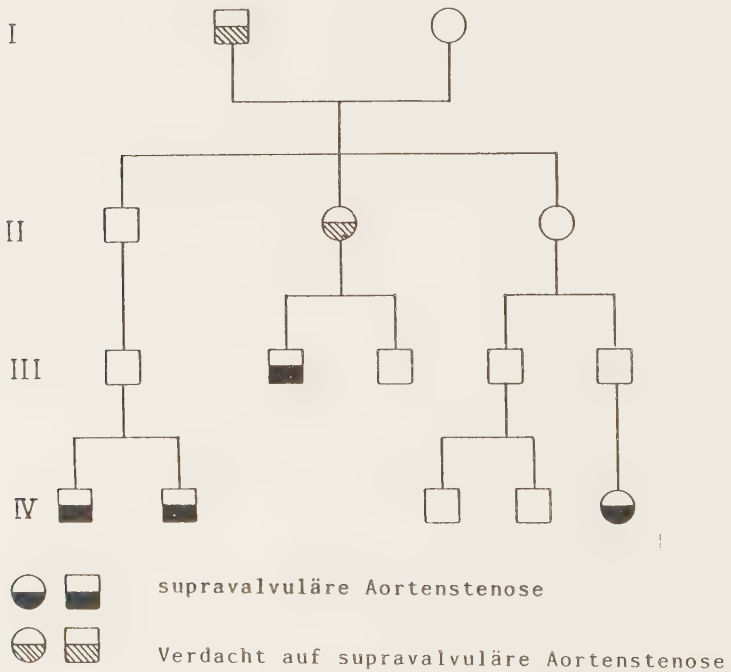


Abb. 1: Stammbaumbeispiel für die familiäre supravulvuläre Aortenstenose - autosomal dominant (54)

2.2.1.3 Symptomatik und Diagnose der supravalvulären Aortenstenose

Die supravalvuläre Aortenstenose unterscheidet sich in ihrer klinischen Symptomatik nicht wesentlich von anderen Formen der Aortenstenose:

Die subjektiven Beschwerden sind meist gering und unabhängig vom Druckgradienten an der Stenose. Die Patienten haben ein systolisches Austreibungsgeräusch mit *punctum maximum* im ersten bis zweiten Interkostalraum rechts, das in die Carotiden fortgeleitet wird. Der zweite Herzton ist normal oder abgeschwächt. Mehrmals wurde eine deutliche Blutdruckdifferenz zwischen den Armen festgestellt. Im Röntgenbild erscheint das Herz leicht vergrößert, der Aortenknopf ist nicht sichtbar (8,89).

Die Diagnose "supravalvuläre Aortenstenose" kann nur aufgrund einer Herzkatheteruntersuchung gestellt werden (20).

2.2.1.4 Anatomische Formen der supravalvulären Aortenstenose

Für eine geplante Operation sind die anatomischen Formen der supravalvulären Aortenstenose von Bedeutung. Nach Perou (97) lassen sich pathologisch anatomisch drei Arten der supravalvulären Aortenstenose unterscheiden:

1. Eine Stenose durch Hypertrophie der kranialen Plica des Sinus Valsalva, die vor allem durch eine Mediaverdickung entsteht. Diese Stenose ist im Gegensatz zur Aortenisthmusstenose nicht von außen her am Gefäß sichtbar.
2. Eine Stenose aufgrund supravalvulär gelegener Membranen, die eine Anomalie des Klappengewebes darstellen.
3. Supravalvulär gelegene Membranen, Stränge und Bänder, die das Lumen der Aorta nicht einengen.

Im Rahmen des Syndroms ("komplizierte" supravalvuläre Aortenstenose) finden sich alle 3 Arten von Veränderungen.

2.2.2 Die schwere Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit

2.2.2.1 Zusammenhang mit der "komplizierten" supra-valvulären Aortenstenose

1963, zwei Jahre nach der Erstbeschreibung des Syndroms, bemerkten Black und Bonham-Carter eine starke Gesichtsähnlichkeit von fünf ihrer Kinder mit schwerer idiopathischer Hypercalcämie mit den von Williams und Beuren beschriebenen Patienten (11). Bei einem dieser Kinder wurde autoptisch eine supra-valvuläre Aortenstenose gefunden. Sie vermuteten, daß die Patienten von Williams und Beuren ebenfalls die schwere Form der idiopathischen Hypercalcämie gehabt haben könnten.

2.2.2.2 Erstbeschreibung

Die schwere Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit wurde erstmals 1952 von Fanconi und Schlesinger erkannt und von der leichten Form der Hypercalcämie, die Lightwood 1930 beschrieb, abgegrenzt (36,79,107).

Dieses "Fanconi-Schlesinger-Syndrom" umfaßt außer dem zu hohen Blutcalciumwert (größer als 11,5 mg% = mehr als 5,75 mval/l) eine Osteosklerose, eine Nephrocalcinose mit Nephropathie und Symptomen der Niereninsuffizienz, eine Hypercholesterinämie und einen eigenartigen konstitutionellen Typ: körperliche und geistige Retardierung, einen Hypertelorismus und ein Vitium cordis, das sich in einem systolischen Herzgeräusch manifestiert (36).

Das Erkrankungsalter - erste Symptome der Hypercalcämie - liegt bei drei Monaten, die Häufigkeit des Krankheitsbildes bei 1:150 000 Geburten (44).

2.2.2.3 Abgrenzung zur leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit

Symptome beider Formen der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit (im folgenden nur IHC) sind: gastrointestinale Beschwerden - Erbrechen, Obstipation -, eine Anorexie, Polyurie und Polydipsie und eine Muskelhypotonie (15). Die klinisch chemischen Befunde bestehen in einer Hypercalcämie ($12-20 \text{ mg\%} = 6-10 \text{ mval/l}$), einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Serum und einer vermehrten Kalziumausscheidung im Urin. Die leichte Form der IHC ist weniger ausgeprägt, es läßt sich kein bleibender Nierenschaden nachweisen. Sie ist in der Mehrzahl der Fälle reversibel, wenn kein Vitamin D zugeführt wird und die Patienten eine kalziumarme Kost erhalten (113). Jedoch können auch hier Todesfälle vorkommen (61). Hauptunterscheidungsmerkmal ist deswegen der konstitutionelle Typ der Patienten mit der schweren Form der IHC, welcher durch das auffallende Gesicht und die geistige Retardierung charakterisiert ist. Joseph und Parrat stellten deshalb die genaue Beschreibung des Gesichts in den Mittelpunkt ihrer Diagnostik (69). Zuvor gab es nur schlagwortartige Bezeichnungen für das Erscheinungsbild der Kinder, wie den Begriff "elfenähnlich", der 1954 von Lowe geprägt wurde (82).

2.2.2.4 Neue Definition des Krankheitsbildes der schweren Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit (Fanconi-Schlesinger-Syndrom)

1963 stellten Hooft und Vermassen fest, daß bei Kindern mit dem Fanconi-Schlesinger-Syndrom nicht immer eine Hypercalcämie nachweisbar ist (61). Sie beobachteten Patienten mit der charakteristischen Facies der idiopathischen Hypercalcämie, in deren Anamnese sich eine Gedeih-

störung mit Erbrechen, Obstipation und Anorexie, jedoch keine erhöhten Kalziumwerte im Blut fanden.

Sie definierten das Syndrom daher nicht mehr durch die nachweisbare Hypercalcämie, sondern 1. durch die typische Anamnese einer Gedeihstörung und 2. durch den Phänotyp, insbesondere das Gesicht neben den Zeichen einer abgelaufenen Hypercalcämie (Osteosklerose, Nierenschädigung, Hypercholesterinämie).

2.2.2.5 Der Begriff Williams-Beuren-Syndrom.

Das Fanconi-Schlesinger-Syndrom und die
"komplizierte" supraaortale Aortenstenose
als das gleiche Syndrom

Nach dem Fall von Black und Bonham-Carter (11), bei dem neben Hinweisen auf eine Hypercalcämie autoptisch eine supraaortale Aortenstenose gefunden wurde, beschrieben 1964 Garcia und Friedman den ersten Patienten, einen neun Monate alten Säugling, der sowohl erhöhte Blutkalziumwerte, die typische Facies als auch eine supraaortale Aortenstenose aufwies (50). Inzwischen sind etliche Fälle publiziert, bei denen diese zwei klinischen Merkmale - die Hypercalcämie und die supraaortale Aortenstenose - zusammen bei einem Patienten mit dem für beide Krankheitsbilder typischen Phänotyp aufgetreten sind (9,12,30,61,65,70,83).

Die beiden Krankheitsbilder - das Fanconi-Schlesinger-Syndrom und die "komplizierte" supraaortale Aortenstenose können also zu einem Syndrom zusammengefaßt werden. Für Kinder mit dem typischen Phänotyp, einer geistigen Retardierung und einer nachweisbaren Hypercalcämie wird weiterhin der Begriff Fanconi-Schlesinger-Syndrom verwendet. Ist jedoch die Hypercalcämie nicht nachgewiesen, werden die Kinder mit geistiger Retardierung,

supravalvulärer Aortenstenose und typischer Facies als Überlebende der schweren Form der IHC angesehen (70). Für dieses Krankheitsbild führte Ebeling 1969 den Begriff "Williams-Beuren-Syndrom" ein (32). Im englischen Schrifttum werden daneben auch die Bezeichnungen "Williams-Syndrome" und "Elfin-face-Syndrome" verwendet.

2.2.3 Der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms

2.2.3.1 Die Bedeutung des Phänotyps in der Syndromdefinition

Zunächst wurde das Williams-Beuren-Syndrom hauptsächlich durch seine klinischen Symptome - Hypercalcämie, supravalvuläre Aortenstenose und geistige Retardierung - definiert.

Jedoch wurden bei Kindern mit der IHC neben der supravalvulären Aortenstenose auch andere kardiovaskuläre Fehlbildungen gefunden (9,14,28,41,56,93,102,103,118), in einigen Fällen ergab sich kein Hinweis auf eine Herz- oder Gefäßmißbildung. Auch wurde die supravalvuläre Aortenstenose bei anderen Krankheitsbildern beobachtet (74,104).

Auf der anderen Seite haben etliche Kinder mit einer supravalvulären Aortenstenose, geistiger Retardierung und dem typischen Phänotyp keinerlei Symptomatik der Hypercalcämie in ihrer Anamnese.

Das bedeutet für die Definition des Williams-Beuren-Syndroms, daß weder die supravalvuläre Aortenstenose noch die Hypercalcämie obligate Kennzeichen des Krankheitsbildes sind (39,59,61,128).

2.2.3.2 Untersuchungen zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms

Zwar wurde in fast allen Publikationen auf die frappante Ähnlichkeit der Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom hingewiesen, die sich nicht auf das Aussehen beschränkt, sondern auch ihr Verhalten und ihre Persönlichkeit umfaßt (9,69,124); doch erst 1975 rückten Jones und Smith den Phänotyp in den Mittelpunkt der Syndromdefinition (67).

Sie untersuchten neunzehn Kinder, bei denen ein Williams-Beuren-Syndrom diagnostiziert worden war. Dabei fanden sie, daß die Dysmorphien sowie die Entwicklungsretardierung konstantere Merkmale des "Williams-elfin-facies-Syndroms" sind als die Hypercalcämie, die bei keinem ihrer Patienten nachgewiesen war, und die supravalvuläre Aortenstenose, die nur bei 37 % der Kinder vorlag. Dagegen fanden sie einen Minderwuchs bei 89 %, eine leichte Microcephalie bei 67 % und Auffälligkeiten im Gesicht bei 80-90 % der Kinder (Tab. 1).

Diese Ergebnisse weisen auf den großen Wert einer genauen Erfassung der craniofacialen Dysmorphien als spezifischer Merkmale des Syndroms hin.

Jones und Smith definierten den Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms anhand der von ihnen untersuchten 19 Fälle, eines relativ kleinen Kollektivs. Eine umfassende Erhebung von Phänotypmerkmalen an einem festumrissenen Patientengut ist seitdem nicht durchgeführt worden.

Tabelle 1: Phänotypmerkmale bei Kindern mit
Williams-Beuren-Syndrom
(Jones und Smith 1975)

Pränataler Minderwuchs	80 %	von 19
Postnataler Minderwuchs	89 %	" 19
Microcephalie	67 %	" 18
Geistige Retardierung	94 %	" 17
Ungewöhnliche Persönlichkeit	67 %	" 18
Leichte neurologische Dysfunktion	57 %	" 14
Medialer Flaum der Augenbrauen	81 %	" 16
Kurze Lidspalten	58 %	" 12
Hypotelorismus	53 %	" 12
Eingesunkene Nasenwurzel	68 %	" 19
Epikanthus	56 %	" 19
Periorbitale Fülle	56 %	" 18
Strabismus	35 %	" 19
Blaue Augen	74 %	" 19
Sternmuster der Iris	72 %	" 18
Antevertierte Nasenlöcher	74 %	" 19
Langes Philtrum	56 %	" 16
Prominente Lippen mit offenem Mund	89 %	" 19
Zahnhypoplasie	53 %	" 17
Hallux valgus	78 %	" 14
Hypoplastische Nägel	67 %	" 15
Klinodaktylie des fünften Fingers	42 %	" 19
Herzgeräusch	79 %	" 19
Intracardialer Defekt	53 %	" 19
Supravalvuläre Aortenstenose	37 %	" 19
Anderer extracardialer Defekt	42 %	" 19
Rauhe Stimme	78 %	" 18
Kleiner Penis	57 %	" 7
Trichterbrust	39 %	" 18
Leistenhernien	37 %	" 19
Nabelhernien	22 %	" 18

2.2.3.3 Zusammenfassung der Übersichtsarbeiten zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms

Bei Zusammenfassung der Arbeiten, die sich besonders mit der Gesichtsmorphologie der Patienten befassen (58,67,69,72), der Erstbeschreiber (7,124) und der gängigen Übersichtsarbeiten (53,76,85,123) erhält man folgendes Phänotypbild des William-Beuren-Syndroms:

Als Zeichen einer Entwicklungsretardierung werden genannt: Pränataler (51,58,67,76,85) bzw. postnataler Minderwuchs (51,53,58,67,69,76,85,123,124), geistige Retardierung (7,31,51,53,58,67,69,72,76,85,123), die nicht obligat ist (8) und eine leichte Microcephalie (53,67,76,85,123). Das Gesicht erscheint voll, die Wangen schwer und herabhängend, z.T. faltig gegen die Augenregion begrenzt (7,31,51,53,58,72,85,123,124). Die Stirn ist prominent (31,69,76) und wird teilweise als breit (51,53,58,124), teils als schmal beschrieben (31,69).

Sowohl eine Synophris (53,69,76) als auch das Fehlen des inneren Drittels der Augenbrauen wird als typisch genannt (69,72). Widersprüche entstehen auch bei der Beurteilung des Augenabstandes: Als typisch gelten z.T. Hypertelorismus (31,51,72,85,123,124) und z.T. Hypotelorismus (58,67). Die Lidspalten werden als kurz (53,67,76), die Augen andererseits als sehr groß empfunden (31). Häufig wird ein Epikanthus beschrieben (7,31,51,53,67,69,72,85,123).

Auch fiel eine periorbitale Fülle auf (58,67). Überdurchschnittlich häufig finden sich ein Strabismus convergens (7,31,51,53,67,69,72,76,123), außerdem blaue Augen (7,67), ein Sternmuster der Iris (53,67,76), eine Irisdysplasie mit Brushfield-Flecken (123) und stark geschlängelte Netzhautgefäße (123,124).

Die Ähnlichkeit der Nasen ist bedingt durch eine eingesunkene (31,53,58,67,72,76), breite (7,31,58) Nasenwurzel,

eine "knopfförmige" Nasenspitze (7,76) und antevertierte Nasenlöcher (53,67,72,76). Die Nase ist außerdem evertiert (31,58,69,85).

An der Mundregion werden als typisch beschrieben: ein langes Philtrum (43,58,67,76), ein breiter Mund (7,51, 53,58,72,85,123,124) mit aufgeworfenen Lippen (7,31,53, 67,69,72,76,123,124), der meist offen steht (53,67,69, 72) und manchmal asymmetrisch ist (31,53). Die Unterlippe hängt oft herab (53,69,72,76). An der prominenten Oberlippe wird einerseits eine Amorbogenform (31,51), andererseits eine nicht ausgeprägte Bogenform (69,72) als typisch angesehen. Außerdem bestehen auffällige Zahn-anomalien (7,31,51,53,58,67,72,76,85,123). Der Gaumen ist hoch und spitz (31,58,72), das Kinn spitz (7,51,124) und fliehend (7,58,69,85), allerdings wird es in einer Arbeit auch als prominent angegeben (123). Die Stimme der Patienten ist rau und klingt metallisch (7,53,67, 72,76,123).

Die Ohren werden als groß (31,69,72), abstehend (7,31, 51,58,72,85,124) und tiefsitzend (7,31,72,85) beschrieben, wobei jedoch in einer Arbeit (69) darauf hingewiesen wird, daß die Ohren nur wegen des "Schwanenhalses" - retroklinierter Kopf (auch bei 58,72) - tiefsitzend erscheinen. Am behaarten Kopf fielen sowohl der besonders kräftige Haarwuchs mit Wirbelbildungen (58) als auch eine Alopecia partialis (31) auf.

Obwohl in dieser Übersicht viele Phänotypmerkmale des Williams-Beuren-Syndroms zusammengetragen sind, fällt auf, daß nur 10 der insgesamt 43 Charakteristika bei mehr als der Hälfte (mehr als 6) der Arbeiten genannt sind. Diese mit hoher Übereinstimmung erwähnten Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms sind: postnataler Minderwuchs, geistige Retardierung, volles Gesicht, Epikanthus, Strabismus convergens, breiter Mund, aufgeworfene Lippen, Zahnanomalien, abstehende Ohren.

Teilweise findet sich Widersprüchliches als typisch beschrieben (Tab. 2). Häufigkeitsangaben werden nur von Jones und Smith gemacht (67), diese beziehen sich jedoch nur auf die von ihnen untersuchten neunzehn Fälle (Tab. 1).

Damit kann der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms, insbesondere die craniofacialen Dysmorphien, noch nicht als hinreichend bekannt gelten. Dessen genaue Beschreibung ist jedoch für die Diagnosestellung - wie unter 2.2.2 dargelegt - von entscheidender Bedeutung.

T a b e l l e 2

Phänotypmerkmal	Literatur											
	7	31	51	53	58	67	69	72	76	85	123	124
pränataler Minderwuchs			x		x	x			x	x		
postnataler Minderwuchs			x	x	x	x	x		x	x	x	x
geistige Retardierung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mikrocephalie		x		x		x			x	x	x	
volles Gesicht	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x
prominente Stirn		x					x		x			
breite (b)-schmale (s) Stirn		s	b	b	b		s					b
Synophris (s)- Fehlen der												
Augenbrauen (f)				s		s	f	f	s			
hypertelorismus (g) - Hypo-												
telorismus (k)		g	g		k	k		g		g	g	g
kurze Lidspalten				x		x			x			
große Augen		x										
Epikanthus	x	x	x	x		x	x	x		x	x	
periorbitale Fülle					x	x						
Strabismus convergens	x	x	x	x		x	x	x	x		x	
blaue Augen	x					x						
Sternmuster der Iris				x		x			x			
Irisdysplasie											x	
Tortuositas vasorum											x	x
eingesunkene Nasenwurzel		x		x	x	x		x	x			
breite Nasenwurzel		x			x		x					
evertierte Nase		x			x		x			x		
breite Nasenspitze	x								x			
antevertierte Nasenlöcher				x		x		x	x			
langes Philtrum				x	x	x			x			
breiter Mund	x		x	x	x			x		x	x	x
aufgeworfene Lippen	x	x		x		x	x	x	x		x	x
offener Mund				x		x	x	x				
asymmetrischer Mund		x		x								
herabhängende Unterlippe				x			x	x	x			
Amorbogenform (a) - Bogen-												
form (b) der Oberlippe		a	a					b				
Zahnanomalien	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
hoher, spitzer Gaumen		x			x			x				
spitzes Kinn	x		x									x
fliehendes (f) -												
prominentes (p) Kinn	f				f		f			f	p	
rauhe, metallische Stimme	x			x		x		x	x		x	
große Ohren		x					x	x				
abstehende Ohren	x	x	x		x			x		x		x
tiefsitzende (t) - nicht-												
tiefsitzende (n) Ohren	t	t		t			n	t				

2.3 Literatur zur Ätiologie des Williams-Beuren-Syndroms

Bei den Forschungen zur Klärung der Ätiologie des Williams-Beuren-Syndroms standen die Hypercalcämie und ihre möglichen Ursachen stets im Vordergrund. Ziemlich bald wurde in diesem Zusammenhang eine Störung im Vitamin-D-Haushalt der Kinder angenommen. Deshalb sollen hier zunächst die möglichen Wirkungen von Vitamin D besprochen werden.

2.3.1 Wirkungen von Vitamin D

2.3.1.1 Physiologische Wirkungen

Die physiologische Wirkung von Vitamin D ist noch nicht völlig geklärt. Die Wirkungen sind im einzelnen (108):

1. Förderung der aktiven intestinalen Calciumresorption
2. Mobilisierung von Salzen im Knochen (vor allem durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃)
3. Verkalkung des Osteoids (vor allem durch hydroxyliertes Vitamin D₃)

2.3.1.2 Überdosierung

Die Vitamin-D-Überdosierung fällt klinisch durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durst und Polyurie auf. Das Serumcalcium steigt durch Mobilisierung des Knochencalciums an; das kann zu Calciumablagerungen in Gefäßen, Nieren und Haut führen. Die klinisch-chemischen Befunde zeigen eine Hypercalcämie, eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Serum, eine erhöhte Kalziumausscheidung im Urin, eine wechselnde Phosphatkonzentration im Serum. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum ist normal oder erniedrigt. Die Patienten zeigen öfters eine Leukozyturie mit Leukozytenzylindern im Urin. Es kann zu einer irreversiblen Hyalinisierung der Nierenglomerula sowie zu Kalkablagerungen in verschiedenen Organen kommen (71).

2.3.1.3 Intrauterine Wirkungen einer Überdosierung

Von 1966 bis 1969 publizierte Friedman mehrere Versuche, die er an Kaninchen durchgeführt hatte, um die intrauterinen Wirkungen von Vitamin D aufzuzeigen. Die trächtigen Tiere bekamen hohe Dosen von Vitamin D appliziert, der Wurf dieser Tiere wurde zunächst beobachtet, dann pathologisch anatomisch untersucht. Dabei wurden neben multiplen Kalziumeinlagerungen in den Organen Gefäßläsionen gefunden, besonders häufig (40 %) Stenosen der Aorta, die der supravalvulären Aortenstenose vergleichbar sind. Damit war der Zusammenhang zwischen Hypercalcämie und supravalvulärer Aortenstenose bewiesen (45, 46, 47). Daneben fielen auch multiple "craniofaciale Dysmorphien" bei den Tieren auf. Im einzelnen sind das: ein vorzeitiger Schluß der Schädelnähte, eine Mandibulahypoplasie, eine Zahnhypoplasie, das Fehlen der zweiten Prämolaren, eine Malokklusion, ein Strabismus convergens, ein Buphtalmus, eine "Kathedralenform" des Gaumens und Ohrformanomalien. Diese Dysmorphien waren in 70-95 % der Fälle vorhanden, was als Hinweis dafür gewertet werden kann, daß Dysmorphien konstantere Merkmale der Hypercalcämie sind als Gefäßmißbildungen.

2.3.1.4 Wirkung der Rachitisprophylaxe

Nachdem so die teratogene Wirkung von Vitamin D nachgewiesen war, wurde verstärkt nach vermehrter Aufnahme von Vitamin D bei Müttern von Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom gefahndet (1). Doch nur ganz vereinzelt ließ sich eine Überdosis von Vitamin D während der Schwangerschaft nachweisen (30). So wird eine Hypersensibilität gegenüber Vitamin D bei Syndromträgern diskutiert. Da auch gesunde Personen sehr unterschiedlich auf Vitamin D reagieren (78), wurde im Zuge dieser Erkenntnisse die Rachitisprophylaxe in Frage gestellt (9, 19).

2.3.2 Der Vitamin-D-Haushalt bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom

2.3.2.1 Hypersensibilität gegenüber Vitamin D

Da sowohl Symptome als auch klinisch-chemische Befunde bei Kindern mit idiopathischer Hypercalcämie mit denen einer Hypervitaminose D übereinstimmen, jedoch keine vermehrte Einnahme von Vitamin D beobachtet werden konnte, wurde eine Hypersensibilität gegenüber diesem Stoff vermutet (43,87,107). Das heißt: Die Erfolgsorgane für das Vitamin sprechen schon auf wesentlich geringere Mengen von Vitamin D an.

2.3.2.2 Störung des Vitamin-D-Metabolismus

Diese Hypothesen gehen davon aus, daß durch einen Stoffwechseldefekt im Vitamin-D-Metabolismus vermehrt aktives Vitamin D anfällt und so eine Hypervitaminose D hervorruft. Einen Hinweis dafür liefern die Untersuchungen, bei denen eine erhöhte Vitamin-D-Aktivität im Blut von Patienten nachgewiesen wurde (5,39). Diese Störung muß im Vitamin-D-Stoffwechsel selbst liegen, da für das Vitamin-D-bindende Protein keine abweichenden Werte gemessen wurden (26).

Taylor konnte 1982 einen Unterschied im 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel zwischen Gesunden und Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom nachweisen. Beide Gruppen hatten pharmakologische Dosen von Vitamin D erhalten. Die Syndromträger reagierten mit einem wesentlich steileren Anstieg des 25-Hydroxyvitamins D und erreichten höhere Werte (117) (Abb. 2). Das 25-Hydroxyvitamin D ist auch die Form des Vitamins, die für die Hypervitaminose verantwortlich ist (62).

Damit kann die Hypothese, daß die Ursache des Syndroms in einem Mangel an Thyreocalcitonin besteht (42,63), nicht mehr aufrechterhalten werden.

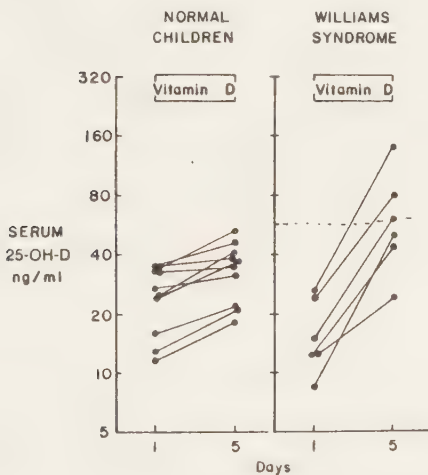


Abb. 2: Untersuchungen von Taylor et al. 1982 (117): Wirkung von Vitamin D₂ auf den Serum-25-OH-Vitamin-D-Spiegel bei zehn normalen Kindern und sechs Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom

Die Ordinate ist halblogarithmisch gezeichnet. Der Anstieg des 25-OH-Vitamin-Ds beträgt im Durchschnitt 41 % bei den normalen Kindern und 298 % bei den Patienten

2.4 Literatur zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms

2.4.1 Hinweise auf eine genetische Ursache des Krankheitsbildes

Gegen die Annahme einer exogenen Ursache und für eine Ursache im genetischen Material sprechen folgende Gründe:

1. die konstante Häufigkeit des Syndroms nach Reduzierung der Rachitisprophylaxe mit Vitamin D
2. die Tatsache, daß in einem Fall von zweieiigen Zwillingen einer völlig gesund war, der andere dagegen den vollausgeprägten Phänotyp mit geistiger Retardierung und einer Hypercalcämie aufwies (23)
3. das familiäre Vorkommen des Syndroms, das in 24 Fällen (4,20,21,58,75,78,83,88,94,121,125,126) berichtet ist.

2.4.2 Chromosomenuntersuchungen

Zunächst wurde für das Williams-Beuren-Syndrom eine Chromosomenaberration angenommen, die sich aber durch Untersuchungen nicht bestätigen ließ (7,33,55,68,95). Bis auf einen Fall (44), der ein 46/47 Mosaik mit einem Extrachromosom der Gruppe 19/20 aufwies, wurden stets normale Karyotypen gefunden. Diesen Einzelbefund kann man als Zufallsbefund werten. 1982 wurde ein Fall mit Williams-Beuren-Syndrom publiziert, der eine balanzierte Translokation 12p/15p aufwies. Die Autoren (J.P. Fryns et al.) verweisen auf die Untersuchungen, bei denen beim Prader-Willi-Syndrom ebenfalls Translokationen gefunden wurden, die das Chromosom 15p betrafen (48). Im Gegensatz zum Prader-Willi-Syndrom ist diese Translokation beim Williams-Beuren-Syndrom eine Einzelbeobachtung, die als zufälliges Zusammentreffen der balanzierten Translokation mit dem Krankheitsbild des Williams-Beuren-Syndroms zu werten ist.

2.4.3 Hypothesen zum Erbgang des Williams-Beuren-Syndroms

Meistens tritt das Williams-Beuren-Syndrom sporadisch in den Familien auf (66), d.h. kein weiteres Familienmitglied ist ähnlich wie der Patient oder in abgeschwächter Form mit den Krankheitsmerkmalen behaftet. Allerdings wurde inzwischen mehrmals über eine familiäre Häufung des Krankheitsbildes berichtet (Stammbäume, siehe Ergebnisteil). Für die Abschätzung des Wiederholungsrisikos in einer betroffenen Familie sind diese familiären Fälle von entscheidender Bedeutung, da sie ein Beweis für eine mögliche genetische Belastung sind. Damit erhebt sich die Frage nach der Art der erblichen Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom. Folgende Hypothesen wurden bisher aufgestellt:

2.4.3.1 X-chromosomaler Erbgang

Ist das für eine Krankheit verantwortliche Gen auf dem X-Chromosom lokalisiert, werden meist nur Krankheitsträger eines Geschlechts beobachtet: Beim x-chromosomal-dominanten Erbgang stellt das veränderte Gen für männliche Individuen meist einen Letalfaktor dar - es gibt nur weibliche Patienten. Beim x-chromosomal-rezessiven Erbgang werden weibliche Anlageträgerinnen (Konduktorinnen) nicht erkannt - nur männliche Individuen sind erkrankt. Da beim Williams-Beuren-Syndrom Knaben und Mädchen zu gleichen Teilen betroffen sind, ist ein x-chromosomaler Erbgang sehr unwahrscheinlich (66).

2.4.3.2 Multifaktorielle Ätiologie

Die Krankheitsbilder mit dieser Ätiologie werden sowohl durch mehrere Gene polygen wie auch durch Umweltfaktoren

beeinflusst. Aufgrund empirischer Daten kann ein Wiederholungsrisiko für das Krankheitsbild in einer Familie errechnet werden.

1969 vermutete Friedman diese Ätiologie für das Williams-Beuren-Syndrom (47). Er sah die Entstehung des Krankheitsbildes einerseits durch genetische Faktoren, andererseits exogen durch die Vitamin D-Einnahme beeinflusst.

2.4.3.3 Autosomal rezessiver Erbgang

Diese Krankheiten sind monogen bedingt. Nur homozygote Anlageträger erkranken. Die Eltern der Patienten sind als heterozygote Anlageträger meist klinisch unauffällig. Bei Konsanguinität besteht ein erhöhtes Risiko für autosomal rezessiv vererbte Leiden.

Dieser Erbgang wurde für das Williams-Beuren-Syndrom noch nie vermutet. Bei einem Patienten waren die Eltern Kousin ersten Grades (11).

2.4.3.4 Autosomal dominanter Erbgang

Diese monogenetisch bedingten Leiden treten schon im heterozygoten Zustand zutage, d.h. nur ein erkrankter Elternteil gibt die Erbanlage weiter. 50 % der Nachkommen erkranken. Jedoch können autosomal dominante Krankheiten auch bei gesunden Eltern auftreten. Dafür gibt es folgende Gründe:

1. Das Krankheitsbild ist durch eine dominante Neumutation entstanden - für weitere Nachkommen besteht dann kein erhöhtes Krankheitsrisiko.
2. Das Krankheitsbild hat eine unvollständige Penetranz, d.h. nicht jeder Genträger erkrankt. In diesen Fällen läßt sich manchmal über eine genaue Stammbaumanalyse die familiäre Belastung nachweisen.

3. Die Erkrankung weist eine variable Expressivität auf: Hier findet man bei dem Elternteil, der das Gen trägt, nur wenige, schwach ausgeprägte Symptome des Krankheitsbildes (Mikrostigmata).

Dieser Erbgang ist sowohl für die supralvalvuläre Aortenstenose (Abb. 1) als auch für die leichte Form der idiopathischen Hypercalcämie (Abb. 3; 40,96) beschrieben worden. Da Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit diesen Erkrankungen vorgekommen sind (1,4,10,34,54,59,73), muß für das Williams-Beuren-Syndrom anhand aller familiären Fälle dieser Erbgang geprüft werden.

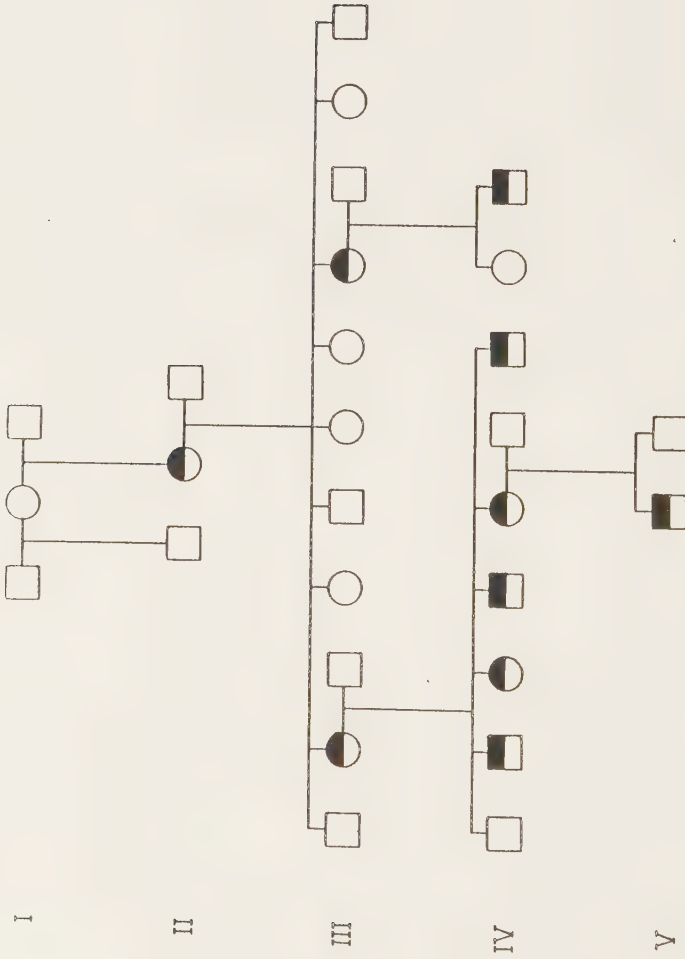


Abb. 3: Stammbaum einer Familie mit leichter idiopathischer Hypercalcämie (96) - autosomal dominanter Erbgang mit variabler Expressivität

3. PROBLEMATIK

Für das Williams-Beuren-Syndrom ist der ursächliche genetische Defekt noch nicht bekannt. Zwar ist eine Störung des Vitamin D-Stoffwechsels, bzw. eine Hypersensibilität gegenüber Vitamin D, als Ursache sehr wahrscheinlich, doch läßt sich dieser Defekt noch nicht mit sicheren klinischen, laborchemischen Tests nachweisen. Deshalb ist man bei der Diagnosestellung allein auf die Phänotypanalyse der Patienten angewiesen.

Beim Williams-Beuren-Syndrom standen bisher jedoch die klinischen Gesichtspunkte der Erkrankung - supralvalvuläre Aortenstenose und idiopathische Hypercalcämie - im Vordergrund des Interesses. Die vorhandenen Phänotypbeschreibungen weisen Lücken und Widersprüche auf. Häufigkeitsangaben von Merkmalen werden nur bei einem kleinen Kollektiv gemacht.

Auch die genetische Beratungsgrundlage für das Williams-Beuren-Syndrom ist noch unsicher. Neben den vielen sporadischen Fällen sind einige familiäre Fälle berichtet. Diese weisen auf eine mögliche familiäre Belastung hin. Auch tritt das Williams-Beuren-Syndrom gehäuft in Familien mit der leichten Form der Hypercalcämie und in Familien mit der isolierten supralvalvulären Aortenstenose auf. Für diese beiden Krankheitsbilder ist ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Expressivität bekannt. Es erhebt sich die Frage, wann ein Patient mit Williams-Beuren-Syndrom als sporadischer Fall angesehen werden kann und wann eine familiäre Belastung angenommen werden muß, bzw. wie hoch in Familien mit einem Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom das Erkrankungsrisiko für weitere Nachkommen ist.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Syndromdefinition auf der Basis einer systematischen Phänotypanalyse, unter

besonderer Berücksichtigung der craniofacialen Dysmorphien, durchzuführen. Die Phänotypmerkmale sollen in ihrer Häufigkeit angegeben werden, und so ein Merkmalskatalog für das Williams-Beuren-Syndrom erarbeitet werden. Mit Hilfe dieses Merkmalskatalogs soll am Beispiel einiger Patienten die Bedeutung der detaillierten Phänotypdiagnostik im Verhältnis zur Blickdiagnostik bzw. Diagnostik durch Erkennen von Leitsymptomen (idiopathische Hypercalcämie und supravulvuläre Aortenstenose) diskutiert werden. Um die genetische Beratungssituation zu klären, werden in dieser Arbeit alle Fälle, bei denen ein Verdacht auf familiäre Belastung besteht, phänotypisch überprüft. Anhand der zur Verfügung stehenden Stammbaumdaten soll eine Grundlage zur genetischen Beratung von Familien mit Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom geschaffen werden.

4. MATERIAL UND METHODE

4.1 Material

4.1.1 Eigene Fälle

Vier Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom wurden im Zeitraum von 1979 bis 1982 in der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik München untersucht. Bei allen Patienten wurden neben einer systematischen Befunderhebung der Phänotypmerkmale eine genaue Diagnostik des kardiovaskulären Systems (Deutsches Herzzentrum München) und Röntgenuntersuchungen von Schädel und Extremitäten durchgeführt.

4.1.2 Literaturberichte

Aus wissenschaftlichen Arbeiten wurden Angaben zu 134 Fällen mit der Diagnose Williams-Beuren-Syndrom gesammelt. Davon wurden im einzelnen ausgewertet:

1. 91 Fallberichte mit Krankengeschichte und Beschreibung der Patienten
2. 115 Photographien von Patienten zur selbständigen Erhebung von craniofacialen Dysmorphien.

Daneben wurden allgemeine - nicht auf bestimmte Patienten bezogene - Beschreibungen des Krankheitsbildes berücksichtigt.

Insgesamt wurden 128 Publikationen zur Problematik des Williams-Beuren-Syndroms durchgearbeitet.

4.1.3 Stammbäume

Alle 24 publizierten familiären Fälle von Williams-Beuren-Syndrom sowie die 17 Familien, in denen das Syndrom

zusammen mit der isolierten Aortenstenose, der leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie oder Mikrosymptomen im Sinne der craniofacialen Dysmorphien des Williams-Beuren-Syndroms vorkam, wurden analysiert und diskutiert. Dabei wurden alle angegebenen Aussagen zu den Familienmitgliedern berücksichtigt.

4.2 Systematische Befunderhebung

4.2.1 Auswertung der Fallberichte

Um die Angaben in den wissenschaftlichen Publikationen systematisch zu erfassen, wurde für jeden Fall ein Untersuchungsbogen nach dem Muster der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik angelegt. Dieser umfaßt für die Anamnese folgende Punkte:

- pränatale Anamnese (Konzeptionsalter, Schwangerschaftsanamnese der Mutter: Medikamente, Strahlenbelastung, Gewichtszunahme, Komplikationen)
- Geburt und Neugeborenenperiode (Geburtsverlauf, Reifegrad, Geburtsgewicht und -länge, Kopfumfang, Apgar, Erkrankungen)
- psychomotorische Entwicklung (erster sozialer Kontakt, Drehen, Greifen, Sitzen, Stehen, Gehen, Sprachentwicklung, Intelligenz, Persönlichkeit)
- somatische Entwicklung (Körpergröße, -gewicht, Kopfumfang)
- Krankengeschichte (Klinikaufenthalte, besondere Befunde)

Daneben wurden anhand des Untersuchungsbogens Beschreibungen nach folgender Gliederung erfaßt:

- Dysmorphien des Kopfes und des Gesichts, soweit sie nicht von uns anhand der Photographien erhoben werden konnten (z.B. Schädelform, Irismuster, Zahnanomalien)
- Dysmorphien und Fehlbildungen der Extremitäten und des Stammes
- Befunde an Integument und Muskulatur
- Organfehlbildungen und Funktionsstörungen
- neurologischer Befund
- Röntgenbefunde
- Chromosomenbefunde
- Dermatoglyphenbefunde

Um die Häufigkeit einzelner Merkmale abzuschätzen, wurde für jede Merkmalsgruppe (Anamneseteil, Körperregionen) bestimmt, wie häufig sie untersucht wurde. Auf diese Zahl wurde die absolute Häufigkeit der Merkmale bezogen. Zusätzlich wurden zusammenfassende Untersuchungen zu einzelnen Merkmalen herangezogen. Damit wurde vermieden, daß infolge lückenhafter Publikationen die Häufigkeiten zu niedrig eingeschätzt wurden.

4.2.2 Auswertung der Photographien

Sowohl die Photographien der vier von uns untersuchten Patienten als auch die 115 Photographien aus der Literatur wurden benützt, um die qualitative und quantitative Dysmorphiezeichenerhebung im Gesicht durchzuführen. Die Photos aus wissenschaftlichen Arbeiten wurden nach der photographischen Qualität ausgewählt (Rasterung, Grauwerte, Schärfe).

4.2.2.1 Qualitative Befunderhebung der craniofacialen Dysmorphien

Um eine vollständige Beschreibung der Besonderheiten des Kopfes zu erhalten, ist es sinnvoll, systematisch die einzelnen Regionen des Schädels und des Gesichts zu untersuchen. Bei den Photographien ergeben sich naturgemäß gegenüber der direkten Beschreibung des Patienten etliche Schwierigkeiten. Waren bei den Photos einzelne Gesichtsbereiche nicht oder nur fraglich zu beurteilen, gingen sie nicht in die Auswertung ein. Dadurch ergeben sich in einigen Regionen (Schädel, Haaransatz, Ohren - oft durch Haare verdeckt -) geringere Fallzahlen.

Die Untersuchung auf craniofaciale Dysmorphien wurde an unseren Patienten und den Photographien aus der Literatur

nach folgendem Schema durchgeführt (Untersuchungsbogen der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik München - P. Schimanek, 49):

1. Kopf/Schädel

Form (z.B. mikro-, makro-, dolicho-, brachy-, trigono-, turricephal; asymmetrisch usw.)

Stirn (z.B. schmal, breit; niedrig, hoch; prominente Glabella; Weichteilverdickungen)

Stirnhaaransatz (z.B. hoch, tief; diffus; zipfelig usw.)

Scheitel (z.B. prominent, hypoplastisch; einseitig abgeflacht usw.)

Schläfen (z.B. prominent, hypoplastisch usw.)

Hinterhaupt (z.B. prominent, abgeflacht; asymmetrisch usw.)

Nackenhaaransatz (z.B. hoch, tief; diffus; zipfelig; inverser Haarstrich usw.)

Fontanellen, Nähte (z.B. verzögerter, verfrühter Verschuß usw.)

2. Gesicht allgemein

Form (z.B. rund, eckig, dreieckig usw.)

Ausdruck (z.B. traurig, verängstigt usw.)

Farbe (z.B. blaß; rote Flecken usw.)

Familienähnlichkeit, Syndromaspekt

2.1 Augenregion

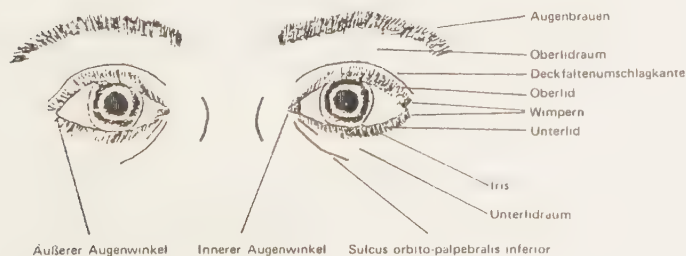


Abb. 4: Die Augenregion

- Augenabstand (durch Messung objektiviert, Hypo-, Hyper-
telorismus)
- Lidfalten (z.B. Epicanthus, Mongolenfalte, Indianer-
falte usw.)
- Lidspaltenachsenstellung (z.B. mongoloid, antimongo-
loid usw.)
- Lidspalten (z.B. horizontal, vertikal verkürzt, ver-
längert; Ptosis; Ektropium, Entropium;
Richtung der Augenwinkel usw.)
- Bulbi (z.B. Exophtalmus, Enophtalmus; Brushfield spots;
Irmuster usw.)
- Wimpern (z.B. lang, kurz; stark geschwungen, gerade;
dicht, spärlich; ungleich lokalisiert usw.)
- Augenbrauen (z.B. buschig, licht; diffus; nach tempo-
ral ansteigend, abflachend; Synophris)

2.2 Nasenregion

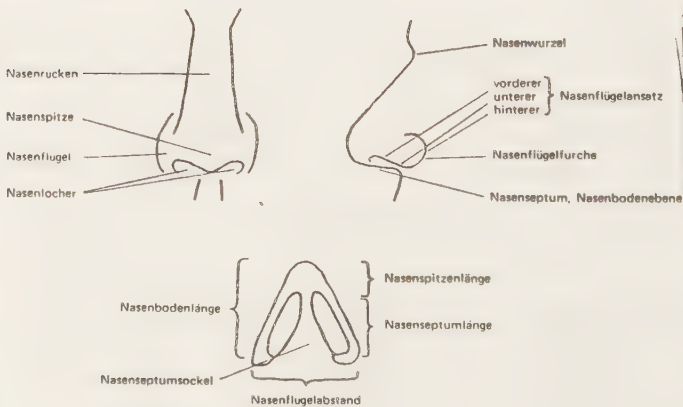


Abb. 5: Strukturen der Nasenregion

- Nasenwurzel (z.B. prominent, eingesunken; breit, schmal usw.)
- Nasenrücken (z.B. kurz, lang; konvex, konkav; prominent, hakig; breit, schmal)
- Nasenspitze (z.B. schmal, breit; stumpf, spitz; kantig, kugelig; Sulcus apicis nasi usw.)
- Nasenflügel (z.B. hoch, niedrig; dick, dünn; unterer Ansatz hoch, tief usw.)
- Nasenboden (z.B. Bodenebene evertiert, invertiert; große, kleine, runde, längliche Löcher; breiter, schmaler Septumsockel; Sulcus septi nasi usw.)

2.3 Mundregion

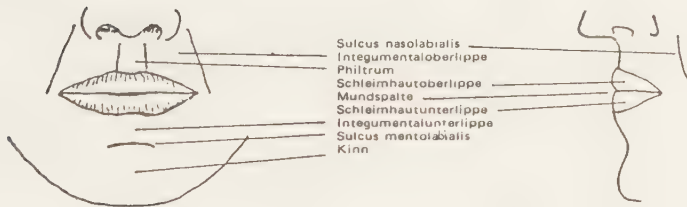


Abb. 6: Strukturen der Mundregion

- Oberkiefer (z.B. maxilläre Pro-, Retro-, Mikrognathie usw.)
- Unterkiefer, Kinn (z.B. mandibuläre Pro-, Retro-, Mikro-, Makrognathie; spitzes, stumpfes Kinn usw.)
- Integumentaloberlippe (z.B. Procheilie; Philtrumsäulen lang, kurz; prominent, verstrichen; Philtrumrinne tief, verstrichen; Mittel-leiste usw.)
- Mundspalte (z.B. horizontal verlängert, verkürzt; Mundwinkel nach oben, unten usw.)

- Schleimhautoberlippe (z.B. breit, schmal; evertiert, invertiert; trapezförmig; Amorbogenform usw.)
- Schleimhautunterlippe (z.B. breit, schmal; evertiert, invertiert usw.)
- Integumentalunterlippe (z.B. lang, kurz; Neigung nach vorn, hinten; Sulcus mentolabialis tief, verstrichen usw.)
- Mundhöhle: Gaumen (z.B. hoch, flach; breite, schmale Zahnleiste; Fehlbildungen)
- Uvula (z.B. kurz, lang; breit, schmal; U-, V-förmig; stufenförmig usw.)
- Zunge (z.B. Mikro-, Makroglossie; Papillenhypertrophie; Lingua plicata usw.)
- Zahnstellung, -form (z.B. Eng-, Weitstellung; Auswärts-, Einwärtskipung; Überbiß; Tonnenzähne usw.)
- Stimme (z.B. weinerlich, heiser, tief, hoch usw.)

2.4 Ohrregion

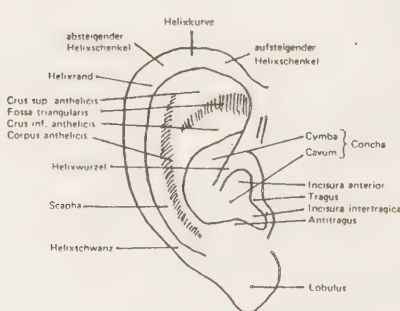


Abb. 7: Strukturen der Ohrregion

- Ohrgröße (z.B. lang, breit usw.)
- Ohrstellung (z.B. hoch, tief; schräg; abstehend usw.)
- Helixrand (z.B. breit, schmal; verdickt; stark, schwach
gerollt; gefaltet; gezähnt; Darwinhöcker;
winkelliger Verlauf; *Helix taeniata* usw.)
- Helixwurzel (z.B. transversaler Verlauf; prominent,
hypoplastisch usw.)
- Anthelix corpus (z.B. breit, schmal; prominent, flach,
fehlend usw.)
- Anthelix crura (z.B. breit, schmal; prominent, flach,
fehlend; tiefe fossa triangularis usw.)
- Scapha (z.B. breit, schmal; tief, verstrichen; verlängert
auf den Lobulus usw.)
- Concha (z.B. fehlend, ungleich unterteilt; tief, flach)
- Lobulus (z.B. groß, klein; dick, dünn; prominent, hypoplastisch
fehlend; adhärent usw.)
- Tragus (z.B. groß, klein, fehlend; breit, schmal; Hautanhang;
Incisura intertragica breit, schmal usw.)

4.2.2.2 Quantitative Erfassung der craniofacialen Dysmorphien

Wir verwandten dazu nicht die herkömmliche Anthropometriedirekte Messung am Patienten - da exakte Messungen an unruhigen, ängstlichen Kindern schwer durchzuführen sind, die Meßinstrumente eine Verletzungsgefahr für die Kinder darstellen und die Messungen sehr viel Zeit in Anspruch nehmen. Zudem sind nur für wenige Meßwerte Vergleichswerte aus der Normalbevölkerung bekannt, die als absolute Werte auf das Alter oder die Körpergröße bezogen sind. Da aber Patienten mit Dysmorphiesyndromen oft nicht altersentsprechende und auch nicht zur Körpergröße passende Kopfgrößen haben, ist es nicht sinnvoll, craniofaciale Maße mit diesen

Normwerten zu vergleichen, da die meßbaren Dysmorphien durch eine Disproportionierung im Gesicht entstehen. So wurden nur Kopfumfang, -länge und -breite an den Kindern direkt gemessen.

Alle anderen Messungen führten wir an standardisierten Frontal- und Profilphotos durch, die auf ungefähre Lebensgröße vergrößert wurden. Eine genaue 1/1 Abbildung ist nicht notwendig, da Indices, keine absoluten Werte verwendet werden. Der subjektive Eindruck eines meßbaren Dysmorphiezeichens ergibt sich aus auffälligen Proportionen im Gesicht. Deshalb ist es sinnvoll, die in Frage stehenden Meßwerte a) auf Bezugsstrecken, b) innerhalb des gleichen Gesichtes zu beziehen und so Indices $\frac{a}{b} \times 100$ zu bilden. Für die horizontalen Maße (Interkanthalabstand, Nasenflügelabstand, Lidspaltenbreite, Mundbreite) dient als Vergleichsstrecke der Abstand zwischen den lateralen Gesichtsrändern in der Höhe der äußeren Gehörgänge (Tragion). Vertikale Maße (Nasenhöhe, Nasolabialabstand, Ohrlage, Ohrlänge) werden mit der Mittelgesichtshöhe (Ophryon-Stomion) verglichen. Für Winkelmaße (Integumentaloberlippenwinkel, Ohrinsertion) wurde die Profillinie (Ophryon-Subnasale) als Referenz herangezogen. Für sagittale Maße diente meist der Ophryonradius als Referenz.

Bei der Beurteilung der Indices muß also auch immer die entsprechende Bezugsstrecke berücksichtigt werden. Insgesamt wurden 17 Indices in Augen-, Nasen-, Mund- und Ohrregion ausgewertet. Sie wurden als Ordinatenwerte in ein Koordinatensystem eingetragen, dessen Abszisse das Alter der untersuchten Probanden darstellt. Zum Vergleich dienten die Daten von 100 unausgelesenen Kindern der süddeutschen Normalbevölkerung im Alter von 0 bis 12 Jahren. Die Streuung der Punktwolken, die sich aus diesen Daten ergaben, wurde als Streuung in der Normalpopulation angesehen. Für die Abgrenzung des Dysmorphiebereichs vom Normalbereich sind als Grenzen die Linien

angegeben, welche parallel zur linearen Repressionslinie die oberen und unteren drei Werte des Normalkollektivs abgrenzten (3. und 97. Perzentile). Der Normalbereich wird durch die 20. und 80. Perzentile in den Standardbereich sowie den oberen und unteren Grenzbereich untergliedert. Unterhalb der 3. und oberhalb der 97. Perzentile liegen die Dysmorphiebereiche (Abb.8). Alterseffekte wurden durch Bestimmung der linearen Regression festgestellt.

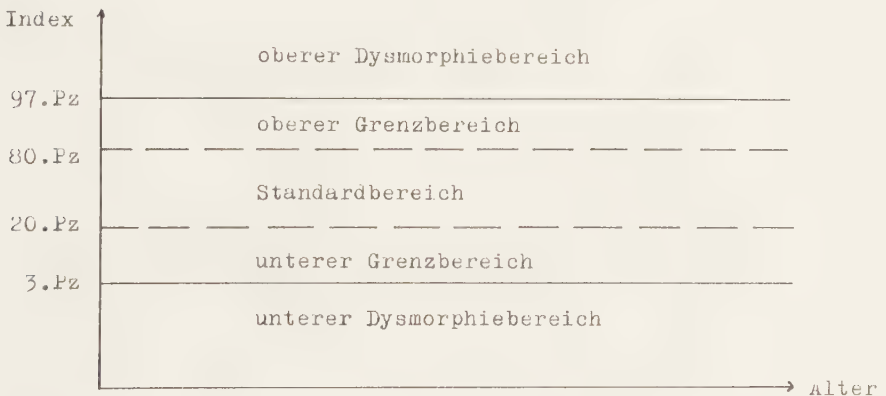


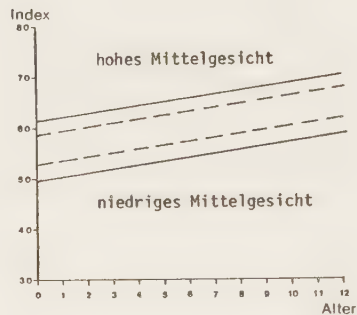
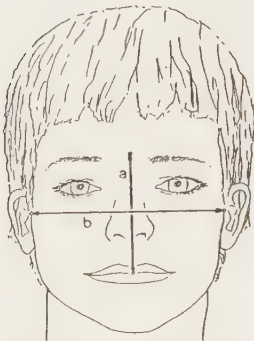
Abb. 8: Definition von Normal- und Dysmorphiebereich bei metrisch erfaßbaren Dysmorphiezeichen

Die Indices sind im einzelnen wie folgt definiert (114,122):

1. Mittelgesicht:

Mittelgesichtshöhe:

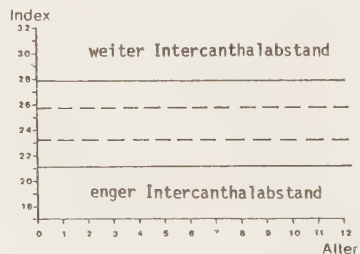
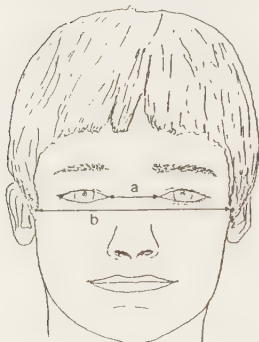
$$\frac{\text{Mittelgesichtshöhe } a \cdot 100}{\text{Gesichtsbreite } b}$$



2. Augenregion

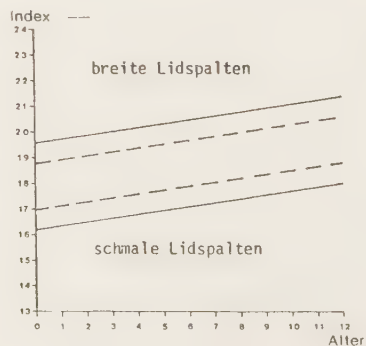
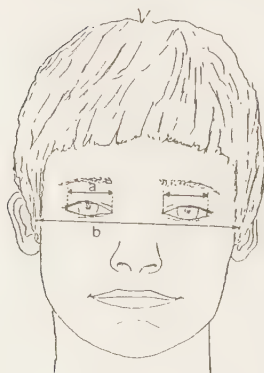
Intercanthalabstand:

$$\frac{\text{Intercanthalabstand } a \cdot 100}{\text{Gesichtsbreite } b}$$



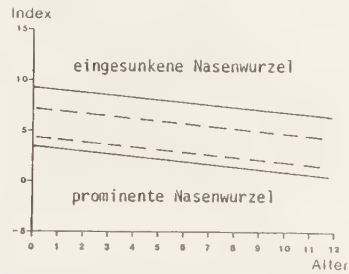
Lidspaltenbreite:

$$\frac{\text{Lidspaltenbreite } a \cdot 100}{\text{Gesichtsbreite } b}$$

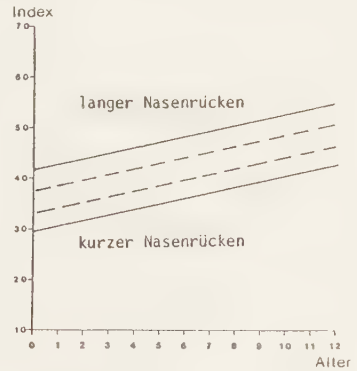


3. Nasenregion

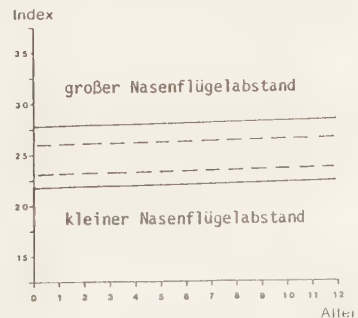
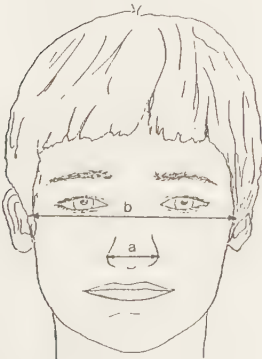
Nasenwurzeltiefe: $\frac{\text{Nasenwurzeltiefe } a \cdot 100}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$



Nasenhöhe: $\frac{\text{Nasenhöhe } a \cdot 100}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$



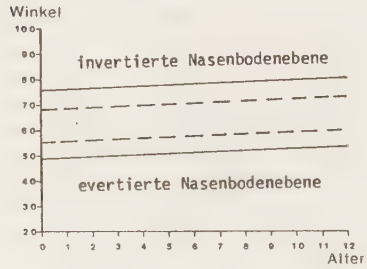
Nasenflügelabstand: $\frac{\text{Nasenflügelabstand } a \cdot 100}{\text{Gesichtsbreite } b}$



Nasenbodenwinkel:

Nasenbodenebene a - 100

Profillinie b

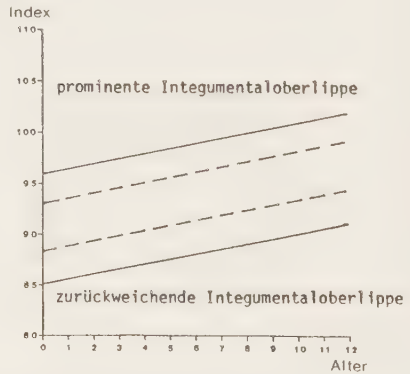
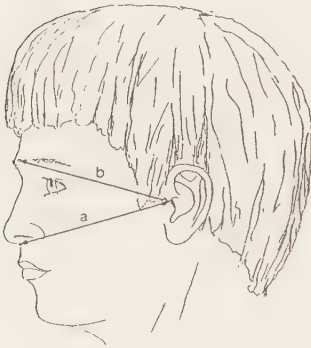


4. Mundregion

Integumental-
oberlippenprominenz:

Subnasalradius a - 100

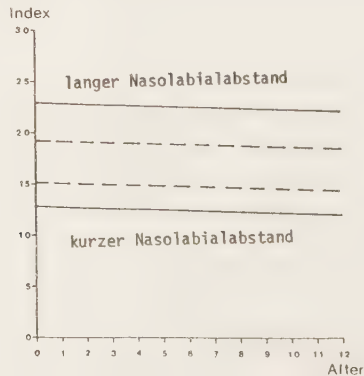
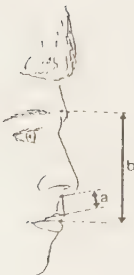
Ophryonradius b



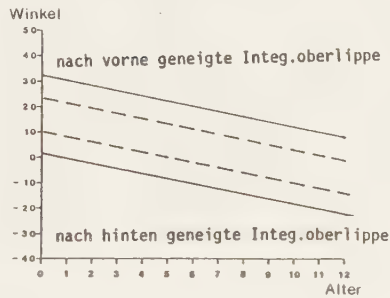
Nasolabialabstand:

Nasolabialabstand a - 100

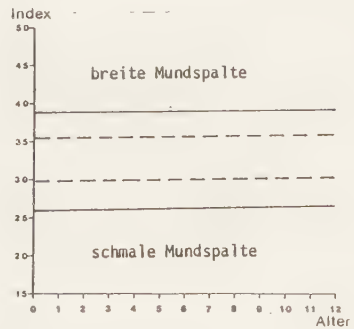
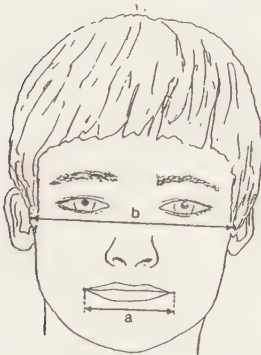
Mittelgesichtshöhe b



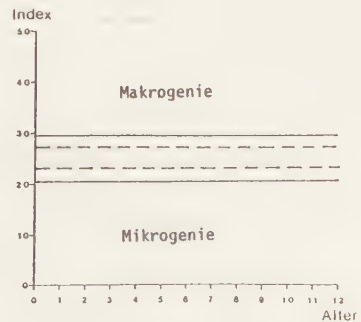
Oberlippenwinkel: $\frac{\text{Oberlippenlinie } a \cdot 100}{\text{Profillinie } b}$



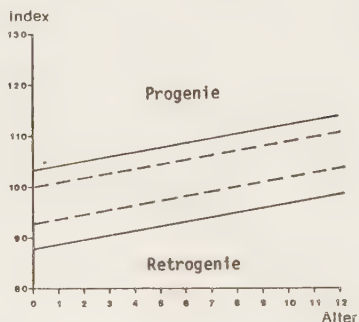
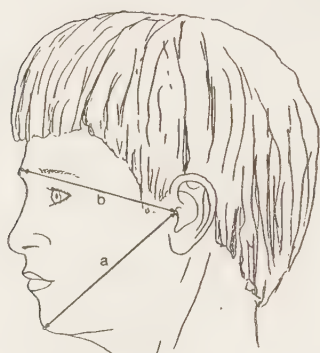
Mundbreite: $\frac{\text{Mundbreite } a \cdot 100}{\text{Gesichtsbreite } b}$



Kinnhöhe: $\frac{\text{Kinnhöhe } a \cdot 100}{\text{Morphologische Gesichtshöhe } b}$

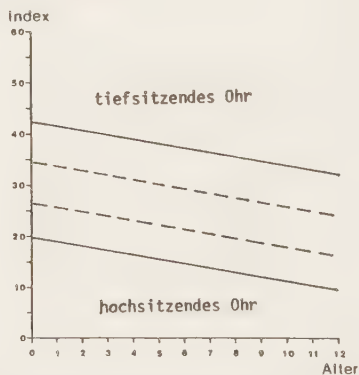
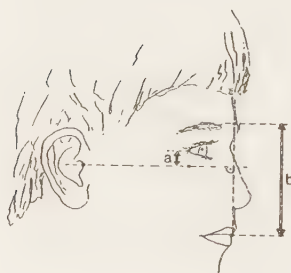


Kinnprominenz: $\frac{\text{Kinnradius } a \cdot 100}{\text{Ophryonradius } b}$



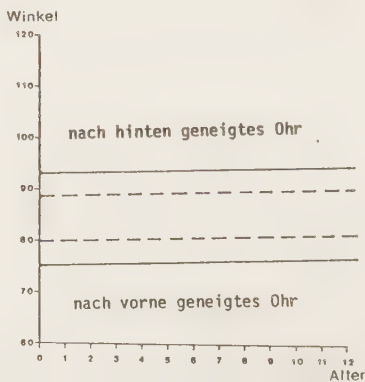
5. Ohrregion

Ohrlage: $\frac{\text{Ohrhöhe zum Augenwinkel } a \cdot 100}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$

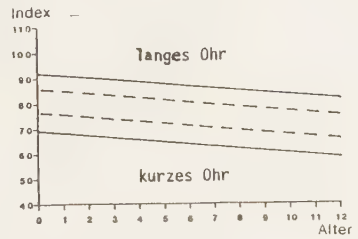
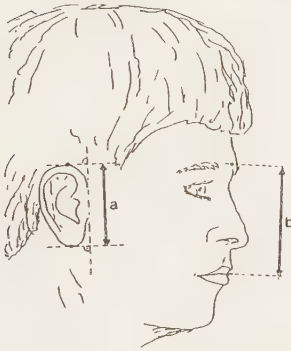


Ohrinsertionswinkel:

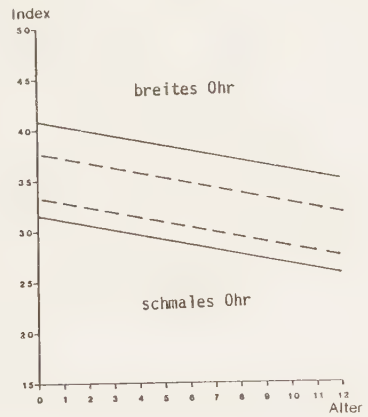
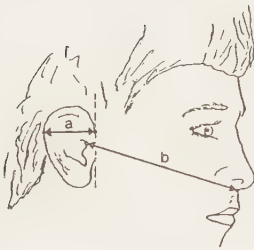
$\frac{\text{Ohransatzlinie } a \cdot 100}{\text{Tragion-äußerer Augenwinkel } b}$



Ohrlänge: $\frac{\text{Ohrlänge } a \cdot 100}{\text{Mittelgesichtshöhe } b}$



Ohrbreite: $\frac{\text{Ohrbreite } a \cdot 100}{\text{Subnasalradius } b}$



Auswahlkriterien für die Photos aus wissenschaftlichen Arbeiten waren:

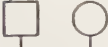
1. Das Gesicht mußte frontal bzw. im Profil abgebildet sein
2. Die Grauwerte mußten so gut abgestuft sein, daß eine Festlegung der Meßpunkte möglich war
3. Die Abbildung mußte so groß sein, daß eine Vergrößerung auf ungefähre Lebensgröße möglich war (Raster)
4. Das Alter der Patienten mußte angegeben sein
5. Waren nur Frontal- bzw. Profilbild abgebildet, wurden nur die entsprechenden Indices ausgewertet.

Damit ergaben sich für die Indices folgende Fallzahlen:

Mittelgesichtshöhe:	40	Messungen
Lidspaltenbreite:	50	"
Interkanthalabstand:	53	"
Nasenwurzeltiefe:	26	"
Nasenhöhe:	23	"
Nasenflügelabstand:	52	"
Nasenbodenwinkel:	24	"
Nasolabialabstand:	25	"
Integumental- oberlippenprominenz:	20	"
Oberlippenwinkel:	23	"
Mundbreite:	41	" (Voraussetzung: geschlossener Mund)
Kinnhöhe:	22	"
Kinnprominenz:	20	"
Ohrlage:	21	"
Insertion:	18	"
Ohrlänge:	18	"
Ohrbreite:	18	"

4.2.3 Auswertung der Stammbäume

Für die Auswertung der Stammbäume bzw. der Familienanamnesen wurden folgende Symbole verwendet:

	weibliches Individuum
	männliches Individuum
	Indexpatient
	Ehepaar
	Verwandtenehe
	Geschwisterreihe
	zweieiige Zwillinge
	eineiige Zwillinge
	Fehlgeburt
	Geschlecht nicht bekannt bzw. ohne Belang

5. ERGEBNISSE

5.1 Fallberichte der vier Fälle aus der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik München

5.1.1 Fall 1: S.K., männlich, im Alter von 2 6/12 Jahren

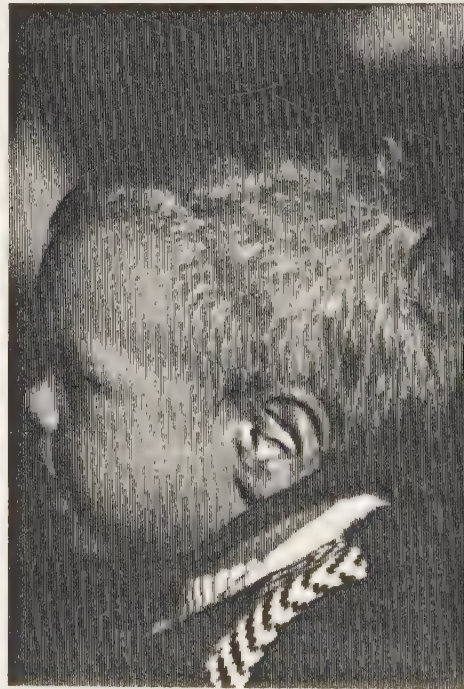


Abb. 9: Fall 1, männlich, im Alter von 2 6/12 Jahren

Familienanamnese

S. ist das erste Kind seiner Eltern; sein Vater war bei der Geburt 28, die Mutter 22 Jahre alt. Eine Fehlgeburt war vorausgegangen. In der Familie der Mutter gibt es eine Zwillingsgeburt; ein Zwilling überlebte und hat eine spastische Gehbehinderung (III/13). In der Familie des Vaters findet sich ein Fall von Hydrocephalus (III/32).

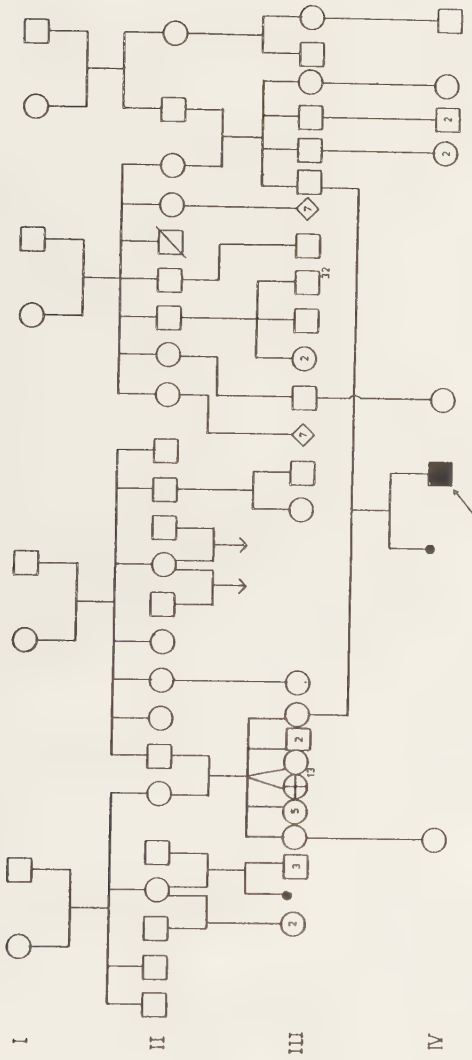


Abb. 10: Stammbaum der Familie von Fall 1 S.K.

Pränatale Anamnese, Geburt und Neugeborenenperiode

Die Mutter hatte in der Frühschwangerschaft eine Grippe (8. bis 12. Schwangerschaftswoche) und bekam Tabletten. Sie hat wenig an Gewicht zugenommen und wenig fetale Bewegungen verspürt. Im Ultraschall fiel auf, daß das Kind relativ klein war.

Die Entbindung erfolgte zum errechneten Termin nach Vakuumextraktion aus Kopflage. Der neugeborene Knabe wog 2560 g, die Körperlänge betrug 49 cm, der Kopfumfang 34 cm. Das Kind habe anfangs nicht geschrien und sei zyanotisch gewesen.

In der Neugeborenenperiode bestanden eine ausgeprägte Trinkschwäche und ein verstärkter Ikterus. Wegen Verdacht auf eine Herzschwäche wurde das Kind am dritten Lebenstag in eine Kinderklinik verlegt, wo es sieben Wochen stationär war. Dort wurde die Hyperbilirubinämie mit Phototherapie behandelt. Der orale Nahrungsaufbau bereitete bei gehäuften Mahlzeiten keine Schwierigkeiten, nach Reduktion der Mahlzeiten konnte das Kind nur sehr langsam trinken. Die Gewichtszunahme war jedoch altersentsprechend. Der Knabe war sehr unruhig und leicht erregbar. Bei Erregung bekam er eine marmorierte Haut an der unteren Körperhälfte.

Wegen des zunehmend deutlich werdenden Systolikums wurde S. im Alter von 6 Wochen kardiologisch untersucht. Dabei wurde der Verdacht auf Pulmonalstenose mittleren Schweregrades geäußert.

Entwicklung bis zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von 2 6/12 Jahren

Die frühkindliche Entwicklung verlief leicht verzögert: Das erste Lächeln wird mit 4 Monaten erinnert, er konnte mit 11 Monaten frei sitzen, frei stehen mit 12 Monaten

und frei gehen mit 18 Monaten. Da er sich häufig verkrampfte, wurde ab dem 4. Lebensmonat mit Krankengymnastik nach Bobath begonnen. Das erste Wort wurde mit 12 Monaten gebraucht, der Sprachschatz nahm allerdings nicht zu und umfaßte mit 2 Jahren etwa 10 Wörter, die nur undeutlich benutzt wurden.

Wegen einer Spreizhemmung wurde vom 9. bis 11. Monat eine Spreizhose getragen. Wegen einer Konjunktivitis (Herpes corneae) wurde das Kind stationär in der Augenklinik behandelt und von dort an das Kinderzentrum überwiesen, wo die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom aufgrund der klinischen Befunde gestellt wurde.

Klinischer Befund im Alter von 2 6/12 Jahren

Körpergröße mit 83 cm unterhalb der dritten Perzentile (Minderwuchs), Körpergewicht mit 10 kg, bezogen auf die Körpergröße, entsprechend der dritten Perzentile (Untergewicht); Kopfumfang mit 46 cm für das Lebensalter zu klein (unterhalb der dritten Perzentile), bezogen auf die Körpergröße auf der dritten Perzentile (Mikrocephalus).

Schädel

(Keine Röntgenbilder); schmale, dolichocephale Kopfform (LBI = 72,5); hohe, leicht vorgewölbte Stirn mit Einziehungen oberhalb der Supraorbitalbögen; kleiner Naevus flammeus am Nackenhaaransatz

Gesicht

allgemein: volle, hängende Backen

Augenregion: Augenabstand an der Obergrenze der Altersnorm; Mongolenfalten beidseits; leicht antimongoloide Lidachsenstellung (links stärker als rechts); Weichteilwülste über den Augenlidern; Augenbrauen medial diffus verbreitert; blaue Iris ohne Muster

Nasenregion: breite, leicht eingesunkene Nasenwurzel; kurze Nase; breite, kugelige Nasenspitze; lateral gerichtete Nasenlöcher; evertierte Nasenbodenebene

Mundregion: prominente Integumentaloberlippe; breites Philtrum mit flacher Rinne und verstrichenen Säulen; evertierte Schleimhautoberlippe ohne erkennbaren Philtrumeinschnitt; evertierte Schleimhautunterlippe; breite Mundspalte; meist offen gehaltener Mund mit leichter Asymmetrie beim Weinen; Mikrodontie; kleines, zurückweichendes Kinn; rauhe Stimme

Ohrregion: breite, lange Ohrmuschel in normaler Position; ungleich modellierter Helixrand, der am linken Ohr breiter als rechts und etwas nach vorne umgeschlagen ist; linkes Ohr insgesamt breiter als rechtes; Crus superius anthelicis beidseits breiter als crus inferius; tiefe Fossa triangularis; spitzen Ohrläppchen

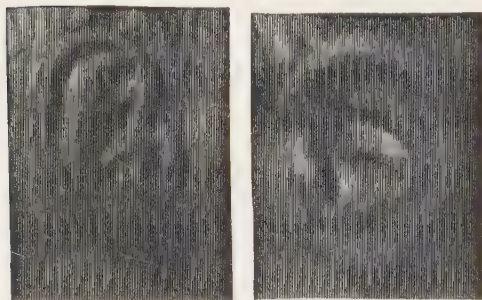


Abb. 11: Ohrregion des Patienten S.K.

Stamm

Hals, Thorax (auch röntgenologisch), Abdomen, Becken, Wirbelsäule und Genitale ohne Auffälligkeiten

Extremitäten

beidseits etwas proximal ansetzende Daumen, leicht prominente Ferse, Pes valgus et planus (keine Röntgenbilder)

Integument/Muskulatur

blondes, lockiges Haar

Organsysteme

Gehirn: kein Anhalt für Fehlbildungen (keine Spezialuntersuchungen)

Herz: Verdacht auf Herzfehler, der hämodynamisch z.Z. nicht wirksam ist (klinisch am ehesten Pulmonalstenose mittleren Schweregrades)

Intestinal- und Urogenitaltrakt: kein Anhalt für Fehlbildungen

Sehfähigkeit: fraglich leichter Strabismus

Hörfähigkeit: unauffällig

Persönlichkeit

freundliches, kontaktfreudiges Kind, das sehr aktiv ist und clownesk wirkt; leichte Entwicklungsretardierung

Dermatoglyphen

Insgesamt unauffälliger Hautleisten- und Furchenbefund; ein zusätzlicher Triradius rechts ist vom Vater ererbt; der Leistenverlauf ist beidseits transversal; dieses Merkmal findet sich auch bei der Mutter; bei S. liegt außerdem eine transversal verlaufende Dreifingerfurche vor.

Chromosomenuntersuchung

Die G-Bandenanalyse ergab einen normalen männlichen Chromosomensatz

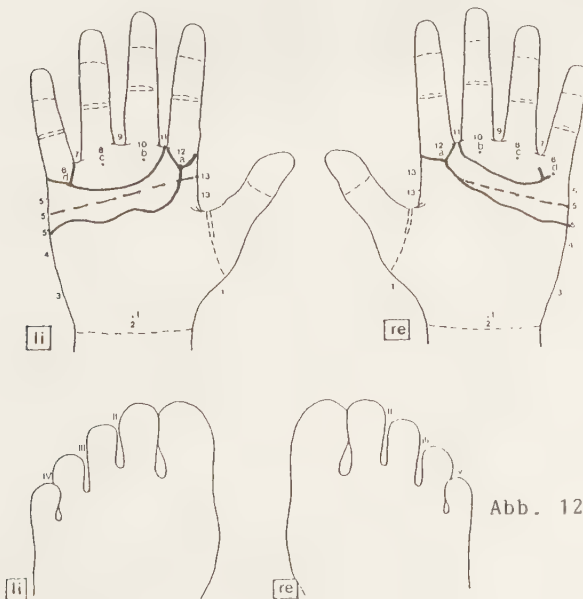


Abb. 12: Dermatoglyphen des Patienten S.K.

5.1.2 Fall 2: T.R., weiblich, Alter bei der Untersuchung
2 10/12 Jahre



Abb. 13: Patientin T.R., weiblich, im Alter von 2 10/12 Jahren

Familienanamnese

T. ist das erste und bisher einzige Kind ihrer Eltern. Der Vater war bei der Geburt 28 Jahre alt, das Alter der Mutter wurde nicht notiert. Eine Konsanguinität der Eltern ist nicht bekannt. Die Familienanamnese beider Eltern ist unauffällig.

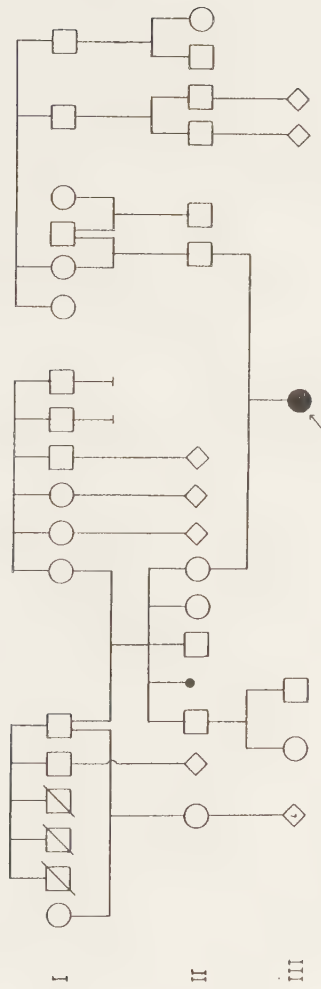


Abb. 14: Stammbaum der Familie von T.R.

Pränatale Anamnese, Geburt und Neugeborenenperiode

Die Schwangerschaft verlief im wesentlichen unauffällig. Die Mutter habe ab dem 5. Monat etwas wenig an Gewicht zugenommen. Außer Vitaminpräparaten wurden keine Medikamente eingenommen. Nikotin- und Alkoholkonsum wird verneint. Die Geburt des Mädchens, eine Woche vor dem errechneten Termin, war ohne Komplikationen. Plazenta und Nabelschnur waren nach Angaben der Mutter auffallend klein. Auch beim Kind bestand eine Hypotrophie (Geburtsgewicht 1950 g, Länge 46 cm).

In der Kinderklinik, in der das Kind die ersten drei Lebensmonate wegen seiner Mangelentwicklung verbrachte, wurden erhebliche Trinkschwierigkeiten festgestellt. Das Kind benötigte viele kleine Mahlzeiten. Mit 1 1/2 Monaten wurde ein angeborener Herzfehler festgestellt.

Entwicklung bis zum Untersuchungszeitpunkt mit 2 10/12 Jahren

Die psychomotorische Entwicklung war von Anfang an verzögert. T. konnte (nach Angaben der Mutter) erst mit ca. 5 Monaten Gegenstände fixieren, mit 6 Monaten greifen, mit 9 Monaten sich auf die Seite drehen, mit ca. 16 Monaten sitzen und sich zum Stehen hochziehen. Zu diesem Zeitpunkt begann sie auch zu krabbeln. Mit 9 Monaten wurde eine krankengymnastische Behandlung begonnen, mit ca. 1 Jahr eine Schielbehandlung. Nach wie vor bestanden Ernährungsschwierigkeiten; sie bekam viele kleine Mahlzeiten, die sie sehr langsam zu sich nahm. Mit 1 1/2 Jahren wurden eine Frühförderung und heilpädagogische Therapie empfohlen. Mit 1 7/12 Jahren wurde bei einer Untersuchung eine allgemeine Muskelhypotonie beobachtet. Im Sitzen stellten sich eine leichte linkskonvexe Skoliose und leichte Kyphose der BWS heraus.

Im Deutschen Herzzentrum wurde eine supravulvuläre Aortenstenose diagnostiziert, die klinisch keine Belastungseinschränkung verursacht.

Klinischer Befund im Alter von 2 10/12 Jahren

Die Körpergröße ist bei dem 2 10/12-jährigen Mädchen mit 88 cm im Normbereich (25. bis 10. Perzentile), das Gewicht jedoch mit 8 kg unterhalb der dritten Perzentile (dystroph). Der Kopfumfang liegt mit 43 cm unterhalb der dritten Perzentile (Mikrocephalie).

Schädel

Mesocranie bei leichter Verschmälerung der Schädelbreite und leichter Verlängerung der suprasellären Schädelhöhe; etwas verstärkte Schädelinnenzeichnung, wie sie bei prämaternen Nahtsynostosen zu finden ist; hohe, schmale, stark vorgewölbte Stirn, Stirnhaaranatz lateral beidseits zurückweichend

Gesicht

allgemein: volle, herabhängende Backen

Augenregion: Weichteilverdickung über den Oberlidern, ausgeprägte Mongolenfalte beidseits, unauffällige Augenbrauen, Strabismus convergens

Nasenregion: eingesunkene Nasenwurzel, antevertierte Nasenlöcher, kugelige Nasenspitze

Mundregion: verlängerte, vorgewölbte Integumentaloberlippe mit verstrichenem Philtrum im oberen Abschnitt und flacher Philtrumrinne im unteren Abschnitt; oft offen gehaltener, asymmetrischer Mund, stark evertierte Schleimhautunterlippe, breite Mundspalte, hoher Gaumen, kleines Kinn, unauffällige Stimme

Ohrregion: grobmorphologisch unauffällig, tiefes, nach posterior verbreitertes Cavum conchae, leicht prominentes Corpus anthelicis, verbreitertes Crus superius anthelicis, hypoplastischer, horizontal begrenzter Lobulus, verbreiteter Antitragus

Stamm

Schmäler, langer Hals; Z.n. Leistenhernienoperation beidseits

Extremitäten

Kleine Hände, Klinodaktylie V; röntgenologisch: Grundphalangen III-V konisch zulaufend, Brachymesophalangie V,

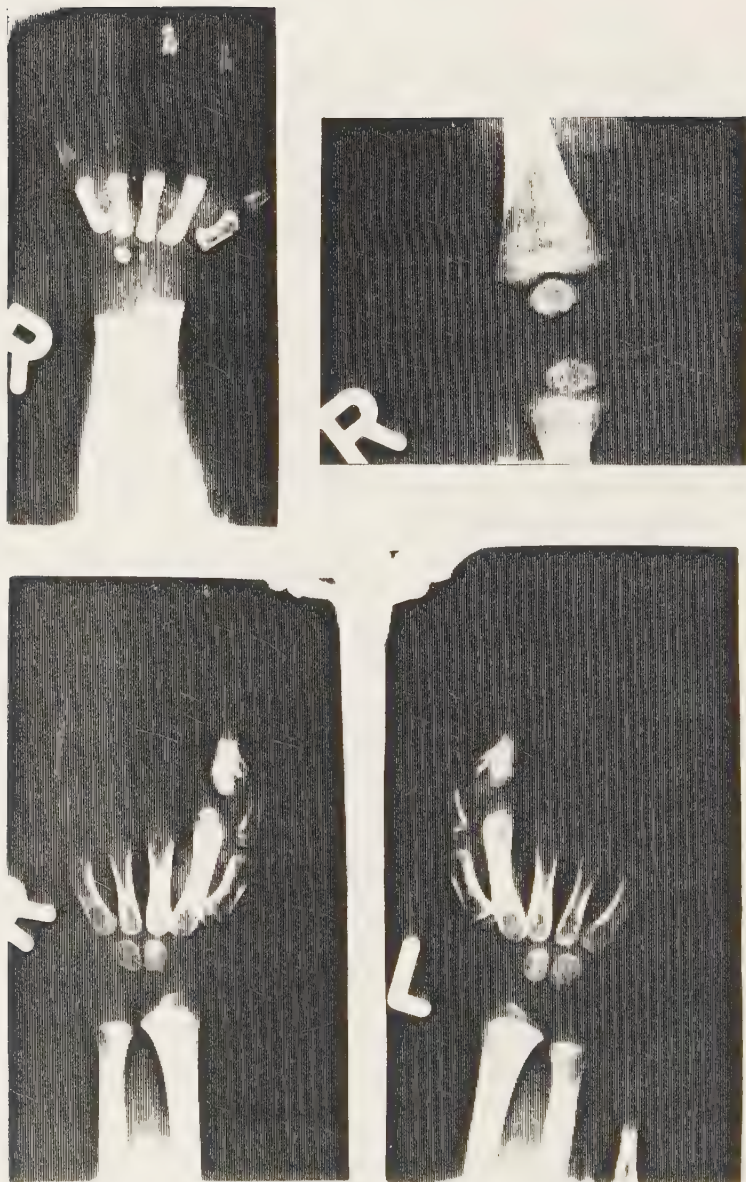


Abb. 15: Röntgenbilder der Patientin T.R. im Alter von 1/2 (Hand und Knie) bzw. 3 Jahren

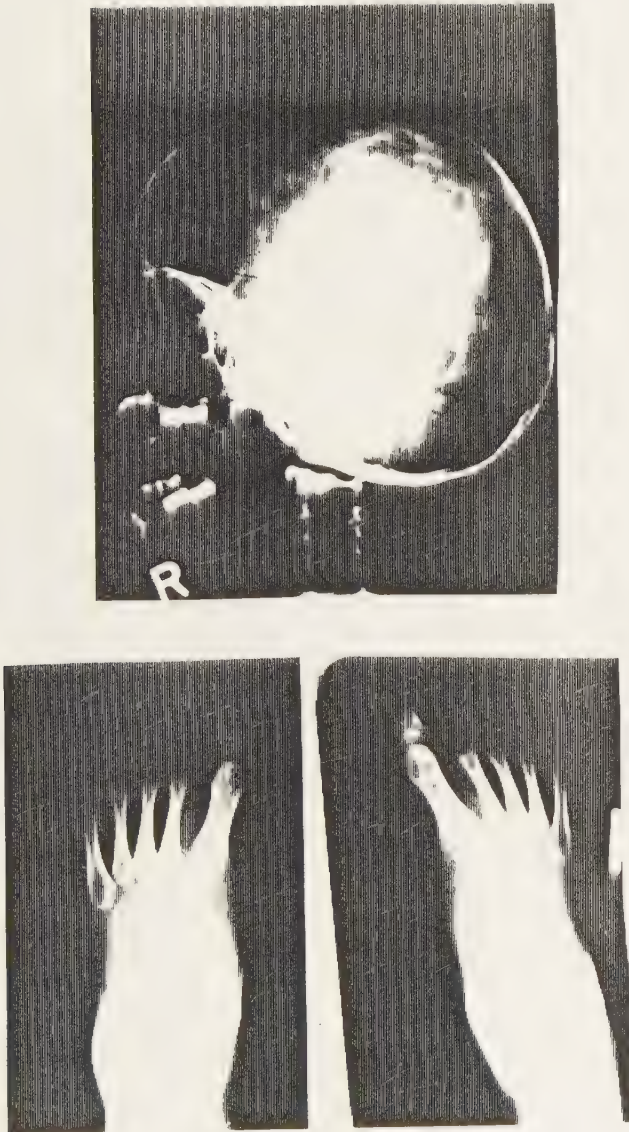


Abb. 16: Röntgenbilder der Patientin T.R. im Alter von 3 Jahren: Schädel und Füße

Skleroselinien an den Metacarpalia II-V distal im Alter von sechs Monaten nachweisbar, im Alter von drei Jahren nicht mehr nachweisbar, auffällige Zacken an den distalen Epiphysen der Metacarpalia II-V, "ausgefranzte" Epiphysenkerne an den Kniegelenken, Hallux valgus beidseits, konisch zulaufende Grundphalangen, deutlich zu kleines Os naviculare beidseits, zusätzliche Knochenkernanlage am linken Os naviculare, Knochenalter retardiert und dissoziiert

Integument/Muskulatur

Blonde, lockige Haare, Rötung über den Wangen, schlaffer Hautturgor, überstreckbare Gelenke; hypotone Muskulatur

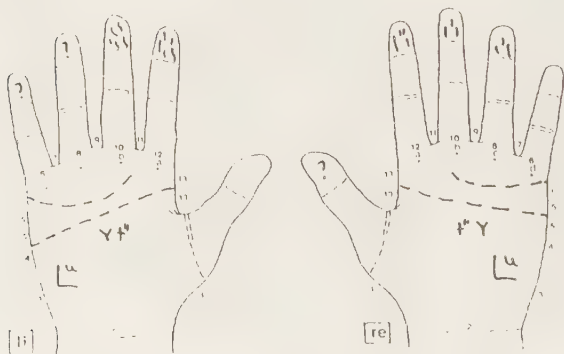
Organsysteme

An Gehirn, Intestinal- und Urogenitaltrakt kein Hinweis auf Fehlbildungen; supravalvuläre Aortenstenose; Strabismus convergens

Persönlichkeit

Freundlich, aktiv, plappert Worte nach, drückt sich verbal aus, nicht ängstlich (etwas distanzlos), entwicklungsretardiert

Dermatoglyphen



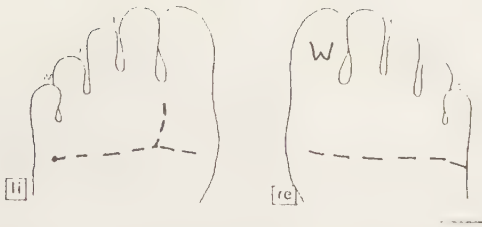


Abb. 17: Dermatoglyphen der Patientin T.R.

Es ergaben sich auffällige Befunde mit zum Teil von den Eltern ererbten Auffälligkeiten: Häufung von Wirbelmustern (auch beim Vater), weiße Linien auf den Fingerbeeren, auffällige Hypothenarbemusterung (auch beim Vater), hohe Endigung der A-Linie, Sydneylines, atypischer Verlauf der 3-Fingerfurche (bei Mutter Übergang in Vierfingerfurche), lange Transversalfurchen auf den Plantae.

Chromosomen

Die Chromosomenanalyse aus Blut ergab einen unauffälligen weiblichen Chromosomensatz in der G-Bandenanalyse. Die kombinierte G- und R-Bandenanalyse ergab keinen Anhalt für das Vorliegen einer chromosomalen Segmentaberration.

5.1.3 Fall 3: M.B., männlich, Alter bei der Untersuchung
5 8/12 Jahre

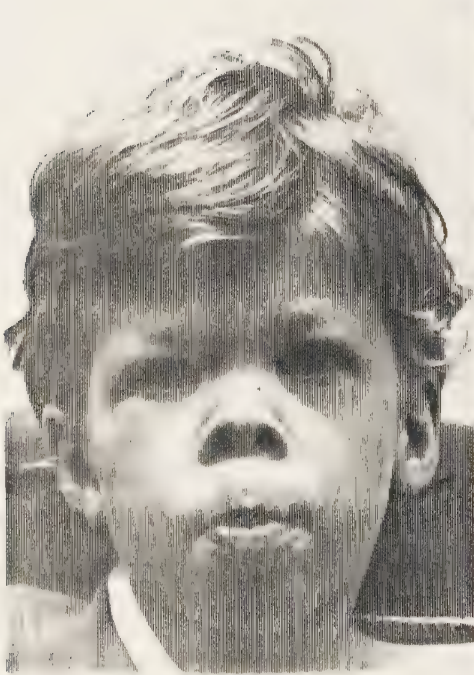


Abb. 18: M.B. im Alter von 5 8/12 Jahren

Familienanamnese

M. ist das erste und bisher einzige Kind seiner Eltern; der Vater war bei der Geburt 31, die Mutter 28 Jahre alt. Die Mutter hatte keine Fehlgeburten. Die Mutter hat einen Kousin (III 5), der von Geburt an einen Entwicklungsrückstand hat und im Heim lebt. Seine geistige Entwicklung ist kindlich geblieben. Er ist groß und übergewichtig. Congenitale Herzfehler oder faciale Anomalien (entsprechend den Befunden bei M.) finden sich weder in der Familie des Vaters noch der Mutter.

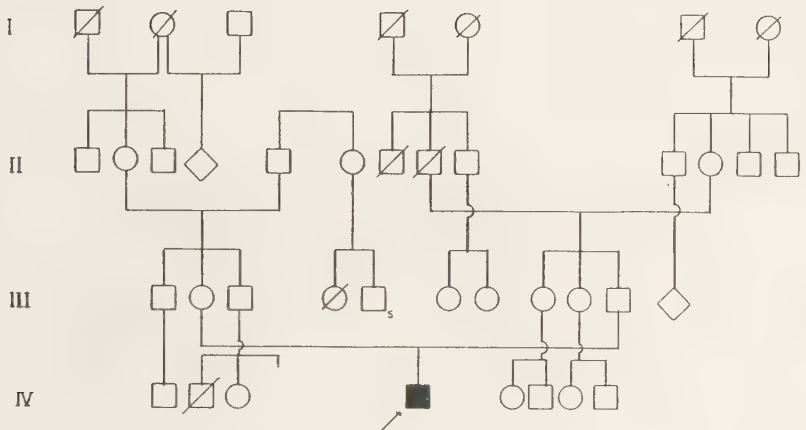


Abb. 19: Stammbaum der Familie von M.B.

Pränatale Anamnese, Geburt und Neugeborenenperiode

Die Schwangerschaft trat spontan nach Absetzen der Pille ein und verlief unauffällig. Die Geburt erfolgte 1-2 Wochen nach dem errechneten Termin aus Kopflage nach Einleitung wegen Wehenschwäche, wobei eine Vakuumextraktion notwendig war. Das Fruchtwasser war dunkel. Das Geburtsgewicht betrug 2850 g, die Länge 50 cm, der Kopfumfang 37 cm, die Apgarwerte 10/10/10. Das Kind verbrachte die ersten neun Lebenstage auf der Säuglingsstation der Geburtsklinik; es fiel auf, daß es nur in kleinen Mengen trinken konnte.

Entwicklung bis zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von 5 8/12 Jahren

Die psychomotorische Entwicklung des Jungen verlief verzögert: Freies Sitzen mit 9 Monaten, Krabbeln mit 18 Monaten, freies Stehen mit 2 Jahren (zum gleichen Zeitpunkt

auch Gehen). Das erste Wortbild gebrauchte M. mit 2 1/2 Jahren. Mit drei Jahren habe er angefangen, richtig und in ganzen Sätzen zu sprechen. Sprache und Sprachverständnis scheinen heute nahezu altersentsprechend entwickelt. Die Sauberkeitsentwicklung war etwas verzögert, die Zahnentwicklung unauffällig. Mit einem Jahr wurde kurzfristig eine krankengymnastische Behandlung durchgeführt. Mit drei Jahren bekam er Einlagen wegen Knickfüßen beidseits.

Die körperliche Entwicklung verlief anfänglich normal. Ab dem 4. Lebensjahr stellten sich ein Minderwuchs und, bezogen auf die Körpergröße, ein Untergewicht ein. Der Kopfumfang war vom ersten Lebensjahr an deutlich mikrocephal (unterhalb der dritten Perzentile). Mit 4 7/12 Jahren wurde erstmals ein Herzgeräusch festgestellt, nachdem der Mutter ein gelegentliches Blauwerden der Lippen aufgefallen war. Die kardiologische Untersuchung im Deutschen Herzzentrum ergab eine mäßiggradige supravulvuläre Aortenstenose, die keine Funktionseinschränkung zur Folge hat.

Im Sozialverhalten fiel auf, daß M. sich bei gleichaltrigen und jüngeren Kindern sehr schlecht durchsetzen konnte. Er hatte dadurch Schwierigkeiten im normalen Kindergarten und wurde vom 4. Lebensjahr an in einem Sonderkindergarten der Lebenshilfe betreut. Er hatte Schwierigkeiten beim Verständnis von logischen Zusammenhängen sowie Konzentrationsschwierigkeiten. Es ist anzunehmen, daß seine intellektuelle Entwicklung im Bereich der Lernbehinderung liegt. Durch sein freundliches Wesen kann er diese mentale Behinderung gut kompensieren. Eine körperliche Behinderung liegt nicht vor.

Klinischer Befund im Alter von 5 8/12 Jahren

Die Körpergröße liegt mit 103 cm unterhalb der 3. Perzentile, das Körpergewicht ist, bezogen auf die Körpergröße, zu gering (12,5 kg, unterhalb der 3. Perzentile).

Es besteht eine Mikrocephalie (46 cm, unterhalb der 3. Perzentile).

Schädel

Hohe Schädelform mit normalem Längen/ Breitenindex;
verdickte Schädelkalotte; unauffällige Stirn

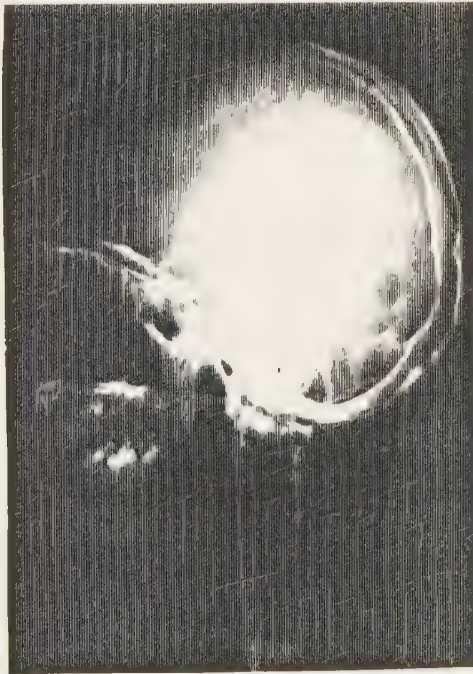


Abb. 20: Röntgenbild des Schädels von M.B. im
Alter von 5 6/12 Jahren

Gesicht

allgemein: volle, herabhängende Wangen

Augenregion: Infolge Weichteilverdickungen über dem
Oberlid lateral verschmälerte Lidspalten;
Mongolenfalte beidseits, medial verbreiterte
Augenbrauen; Iriskrausen um die
Pupille

Nasenregion: eingesunkene, breite Nasenwurzel, antevertierte Nasenlöcher, kurze, breite Nase, evertierte Nasenbodenebene

Mundregion: verlängerte, stark vorgewölbte Integumentaloberlippe mit verstrichenen Philtrumsäulen (nur oberhalb der Schleimhautlippe kleines Grübchen), Schleimhautoberlippe ohne Philtrumeinschnitt, evertierte, vorgeschobene Schleimhautunterlippe, oft offen gehaltener, asymmetrischer Mund, kleine Zähne, mandibuläre Mikrognathie, unauffällige Stimme

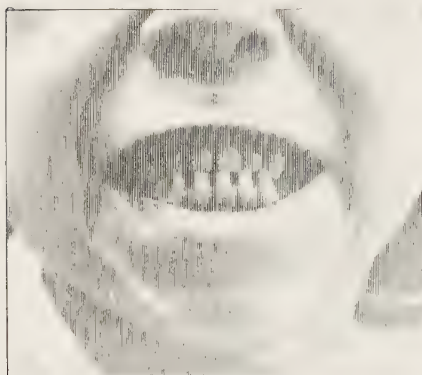


Abb. 21: Zähne des Patienten M.B.

Ohrregion: grobmorphologisch unauffällig; kleiner Darwinhöcker am rechten Helixrand, kurze, hochverlaufende Helixwurzel beidseits, breites Crus superius, schmales Crus inferius antheticis, breite Fossa triangularis, tiefe Scapha, tiefes Cavum, kleines Grübchen vor dem linken Ohr

Stamm

Pectus excavatum, eng übereinanderstehende Rippenbögen, kurzes Sternum, langer Thorax, tiefsitzende Mamillen, Hypertrichose am Rücken

Extremitäten

Kleine, proximal sitzende Daumen, konisch zulaufende distale Enden der Grundphalangen; kleine Füße, leichte Fibulardrehung der Großzehe, Brachytelephalangie, spitz

zulaufende Endphalanx I, Pseudoepiphysen an Metatarsale I distal, Metatarsale II-V proximal; beidseits mehrere Knochenkerne im Os cuneiforme I und naviculare; Knochenalter retardiert und uneinheitlich

Integument/Muskulatur

Blonde, lockige Haare, Hypertrichose

Organsysteme

Gehirn, Intestinal- und Urogenitaltrakt: kein Hinweis für Fehlbildungen

Herz: supravalvuläre Aortenstenose

Seh- und Hörfähigkeit intakt

Persönlichkeit

Zarter, freundlicher, aufmerksamer Knabe, der interessiert und kooperativ bei der ganzen Untersuchung mitmacht und sogar nach dem Sinn der Untersuchung fragt. Er sagt auch schwierige Worte, z.B. Thorax, nach. Es liegt eine leichte Entwicklungsretardierung vor.

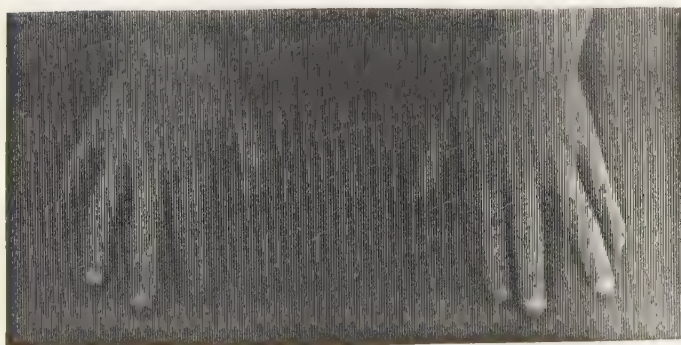


Abb. 22 a: Hände des Patienten M.B. im Alter von 5 6/12 Jahren

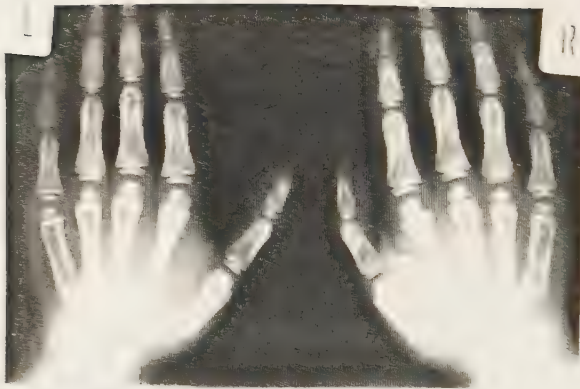


Abb. 12 b: Füße und Röntgenbilder von Händen und Füßen
des Patienten M.B. im Alter von 5 6/12 Jahren

Dermatoglyphen

Der Befund im Hautleisten- und Furchensystem ist leicht auffällig: An beiden Handflächen sind die axialen Tri-radien stark nach ulnar disloziert. Die Palmae zeigen eine geringe Tendenz zu dysplastischer Leistenstruktur. Auf beiden Fußsohlen finden sich seltene Distalschleifen im Feld II (6-7 % der Normalbevölkerung).

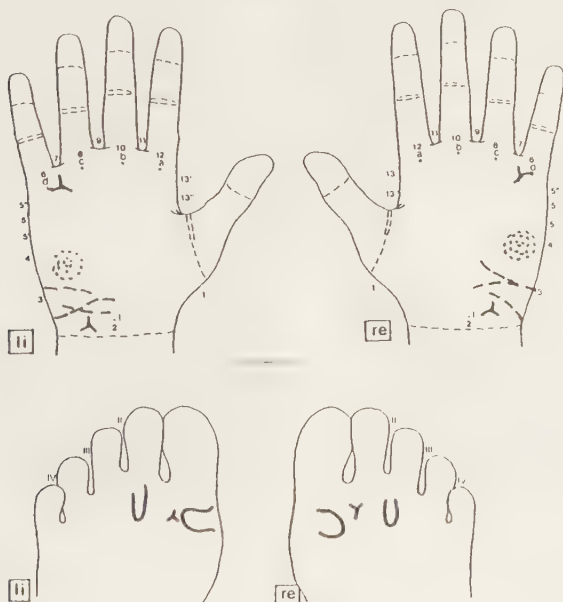


Abb. 23: Dermatoglyphen des Patienten M.B.

Chromosomen

Die Chromosomenuntersuchung aus Blut ergab einen unauffälligen männlichen Karyotyp; kleinere Normvarianten, die am kurzen Arm von Chromosom 15 und 21 und am langen Arm von Chromosom 9 beobachtet wurden, sind klinisch bedeutungslos. Die kombinierte G- und R-Bandenanalyse ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Segmentaberration.

5.1.4 Fall 4: M.H., männlich, Alter bei der Untersuchung
11 8/12 Jahre



Abb. 24: M.H., männlich, im Alter von 11 8/12 Jahren

Familienanamnese

M. ist das zweite Kind seiner Eltern; der Vater war bei seiner Geburt 30, die Mutter 31 Jahre alt. Das erste Kind der Familie - eine Tochter - entwickelt sich normal. In der Familie des Vaters sowie der Mutter befindet sich ein mit den Eltern entfernt verwandtes Kind (Nachkommen von Cousins des Vaters - III 6 - bzw. der Mutter - III 13) mit einer Entwicklungsretardierung, wobei keine Ähnlichkeit zu den Auffälligkeiten bei M.

festzustellen war. Herzfehler sind in der Familie nicht bekannt; ebenso besteht kein Anhalt für eine Konsanguinität (Stammbaum, siehe Abb. 25).

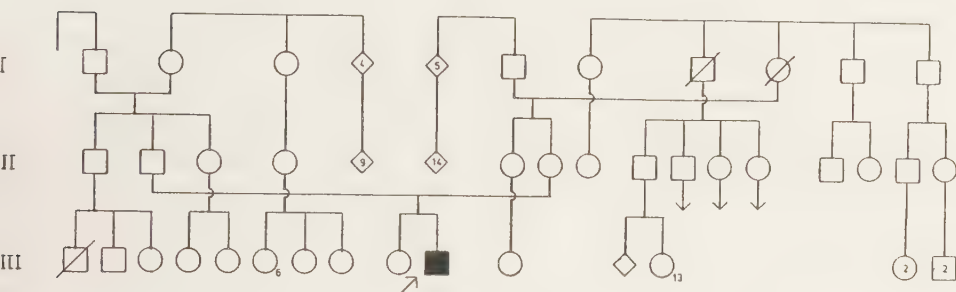


Abb. 25: Stammbaum der Familie des Patienten M.H.

Pränatale Anamnese, Geburt und Neugeborenenperiode

Vor der Konzeption mußten beide Eltern wegen einer Genitalmykose medikamentös behandelt werden. Die Schwangerschaft verlief im wesentlichen unauffällig; gegen Ende der Schwangerschaft habe die Mutter stark Wasser eingelagert; die fetalen Bewegungen sind wenig stark empfunden worden. Außer Calciumtabletten habe die Mutter keine Medikamente zu sich genommen. Sie ist Nichtraucherin und habe keinen Alkohol zu sich genommen.

Die Entbindung erfolgte 14 Tage nach dem errechneten Termin nach Einleitung aus normaler Lage; es habe ein Hydramnion bestanden. Der neugeborene Knabe war etwas überreif und asphyktisch (fragliche Fruchtwasseraspiration), Geburtsgewicht 3000 g, Länge 49 cm, Kopfumfang nicht mehr erinnerlich. Das Kind habe auffällig geröchelt, habe viel geschrien und sei dabei cyanotisch geworden. Sein Trinkverhalten war auffällig; es konnte nur in kleinen Mengen

trinken (ca. 6 Mahlzeiten pro Tag). Außerdem fiel auf, daß es keine Reaktion auf die Umwelt zeigte, keine Spontanmotorik hatte und insgesamt apathisch wirkte.

Entwicklung bis zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von 11 8/12 Jahren

Die frühkindliche Entwicklung verlief verspätet; Kopfen aus der Bauchlage mit einem Jahr, freies Gehen mit 2 Jahren, erstes Wortbild mit 2 Jahren, verzögerte Sprachentwicklung (Sprachheilschule). Erster Zahn im ersten Lebensjahr, Zahnwechsel verspätet (Beginn mit 9 Jahren, mit 11 8/12 Jahren noch Milchzähne).

Das Kind war mehrmals wegen geistiger, statomotorischer und sprachlicher Entwicklungsverzögerung, wegen eines Herzfehlers (supravalvuläre Aortenstenose) und wegen einer Dystrophie in stationärer Behandlung. Dort wurde ein Diabetes insipidus renalis festgestellt. Im Alter von 2 1/2 Jahren lag ein erhöhter Calciumspiegel vor, der mit 5 1/2 Jahren nicht mehr festgestellt werden konnte. Bis zum sechsten Lebensjahr wurde eine calciumfreie Diät gegeben, wodurch sich der körperliche und geistige Zustand des Jungen besserte. Mit zweieinhalb Jahren bestanden außerdem eine Hypercholesterinämie und eine verminderte Kreatininclearance.

Röntgenologisch fand sich im Alter von 2 1/2 Jahren ein etwas größer, nach vorne breit ausladender Hirnschädel bei unauffälliger Schädelkalotte. Die Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ergab eine L-förmige Deformierung des 2. LWK; insgesamt waren die Wirbel etwas breit und flach. Im Handskelett fand sich ein retardiertes und dissoziiertes Knochenalter (= etwa 1 1/2 Jahre). Es fiel auf, daß alle Knochenkerne ungewöhnlich klein waren.

Mit 5 1/2 Jahren konnte M. in längeren Sätzen sprechen, wenn auch noch etwas undeutlich. Es bestanden eine rauhe,

teilweise ekzematös veränderte Haut und ein Strabismus convergens. Der Grundtonus der Muskulatur war etwas herabgesetzt. Mit 10 1/2 Jahren war ein präpuberaler Wachstumsschub erfolgt, aufgrund des Handskeletts wurde eine Endgröße von 160-164 cm vorausgesagt. Es fielen außerdem Zahnstellungsanomalien und abnorme Zahnstrukturen auf. Auch die Cholesterinwerte waren erhöht. Mit 11 8/12 Jahren besuchte M. die zweite Klasse der Sonderschule. Er hat besondere Schwierigkeiten beim logischen Denken. Er kann seinen Namen schreiben. Seine Zeichnungen sind unstrukturiert.

Klinischer Befund im Alter von 11 8/12 Jahren

Die Körpergröße (140 cm) und das Körpergewicht (37 kg) lagen im Bereich der 10. Perzentile, der Kopfumfang mit 55 cm im oberen Normbereich (97. Perzentile), bezogen auf das Alter.

Schädel

Dolichocephale Kopfform (LBI = 69,0), hypoplastische Stirnhöcker (Einziehungen oberhalb der Augenbrauen), Haaransatz in der Mitte etwas in die Stirn gezogen

Gesicht

allgemein: gerötete Wangen

Augenregion: sichelförmiger Verlauf der Deckfaltenumschlagkante medial vor den Augenwinkel, leicht antimongoloide Lidspaltenachsenstellung, blaue Iris mit sternförmigem Muster, Weichteilverdickungen lateral über den Augenlidern, medial leicht verbreiteter Augenbrauenansatz

Nasenregion: kurzer Nasenrücken, kugelige Nasenspitze, antevertierte Nasenlöcher, breiter Nasenflügelabstand

Mundregion: lange, leicht prominente Integumentaloberlippe mit verstrichenen Philtrumsäulen und lediglich oberhalb der Schleimhautlippe angedeuteter Philtrumrinne, evertierte

Schleimhautunterlippe, breite Mundspalte, schmaler, hoher Gaumen, Mikrodontie, glatte (knospenförmige) Molaren, rauhe Stimme, leicht prominente Integumentalunterlippe, fliehendes Kinn

Ohrregion: kleine Ohrmuscheln (verminderte Ohrlänge), linke Ohrmuschel abstehend, abnorme Verbreiterung des Helixrandes im absteigenden Schenkel und Verwachsung mit der Scapha, breite Fossa triangularis, kleine vertikale Kerbe auf dem Lobulus beidseits

Stamm

Angedeutete Trichterbrust; Z.n. Leistenhernienoperation links; Genitale: beginnende Pubertätszeichen, Z.n. einer hormonellen Behandlung einer Retentio testis rechts

Extremitäten

An beiden Händen leichte Ulnardeviation der Endphalangen II und III, Sesambeine an der Grundphalanx I beidseits (beides auch bei der Mutter), Hallux valgus beidseits (angedeutet auch bei der Mutter), kurze Zehen, Sandalenlücke beidseits (siehe Abb. 26).

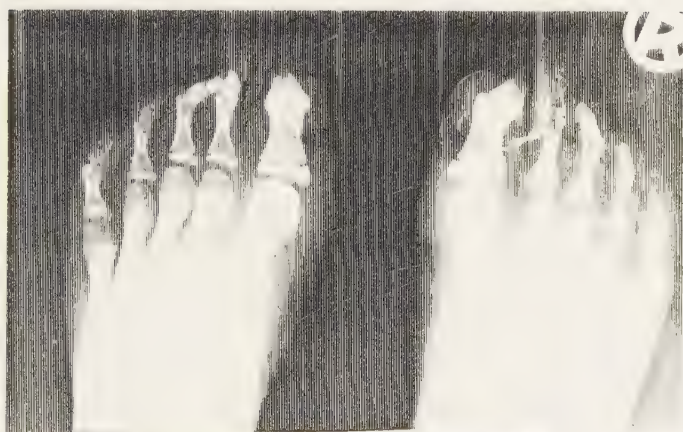
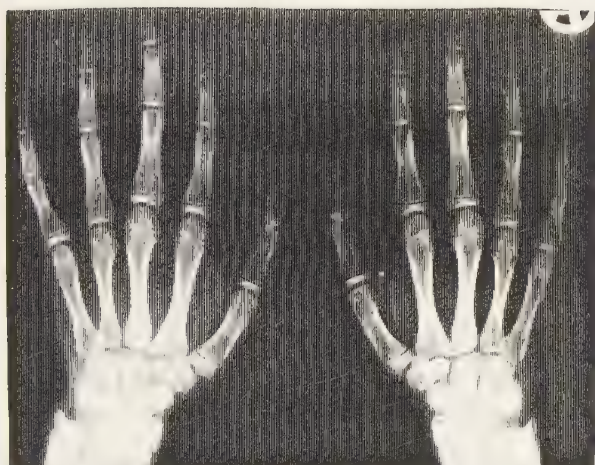


Abb. 26: Extremitäten des Patienten M.H. im Alter von 11 8/12 Jahren

Integument/Muskulatur

Etwas verminderter Hautturgor, üppiges krauses Haar

Organsysteme

Gehirn, Intestinal- und Urogenitaltrakt: kein Anhalt für Fehlbildungen

Herz: supravalvuläre Aortenstenose

Seh- und Hörfähigkeit: Hyperopie, Z.n. operativer Korrektur eines Strabismus

Dermatoglyphen

Unauffälliger Hautleisten- und Furchenbefund auf den Handflächen, auf den Fußsohlen finden sich lediglich seltene Fibularbögen auf den beiden Großzehenballen; der Befund kann der normalen Variabilität zugeordnet werden.

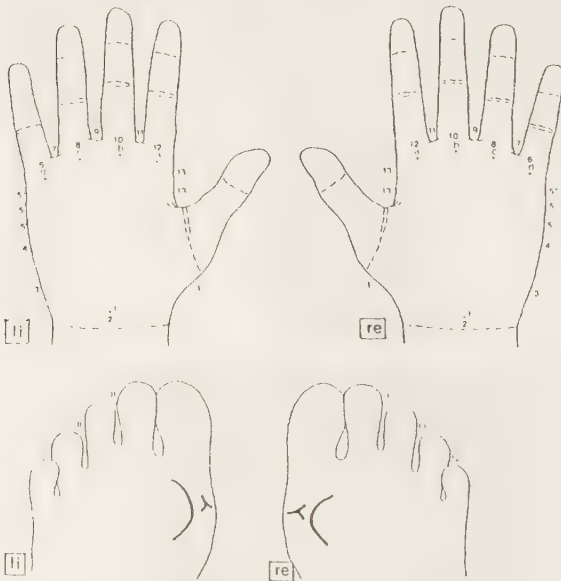


Abb. 27: Dermatoglyphen des Patienten M.H.

Chromosomen

Eine Chromosomenanalyse wurde nicht durchgeführt.

5.2 Ergebnisse aus den Fallberichten und Photographien der Literatur zur Klinik des Williams-Beuren-Syndroms

5.2.1 Die Krankengeschichte von Patienten mit Williams- Beuren-Syndrom

5.2.1.1 Pränatale Anamnese

Die pränatale Anamnese von Fällen mit Williams-Beuren-Syndrom ist fast immer unauffällig. Sieht man von leichten Befindensstörungen bei der Mutter wie Sodbrennen (58/1+2) oder leichter Diarrhoe (125/2) ab, so verliefen 96 % der Schwangerschaften (47 von 49), die in der Literatur berichtet sind, normal. Einmal drohte im 7. Monat ein Abort (38/1), einmal litt die Mutter an einer Präeklampsie (11/3).

Das Durchschnittsalter des Vaters beträgt bei sieben Angaben 28 Jahre; berücksichtigt man die Zahlen, die Beuren 1965 veröffentlichte (66), und unsere eigenen Fälle, so erhält man ein Durchschnittsalter von 29 Jahren (28 Fälle).

Das Durchschnittsalter der Mutter errechnet sich unter Berücksichtigung aller Angaben (66, sechs Literaturangaben, eigene Fälle) mit 26 Jahren. Die Stellung in der Geschwisterreihe ist in 26 Fällen berichtet, in 17 Fällen von Beuren notiert (66). Mit unseren eigenen Fällen waren die Patienten 19 x das 1., 18 x das 2., 7 x das 3., 2 x das 4. und 1 x das 6. Kind. Für eine Feststellung über die Verschiebung der Geburtenordnung reichen diese Zahlen nicht aus.

Die Befragung der Mutter nach einer erhöhten Vitamin-D-Aufnahme während der Schwangerschaft verläuft meist negativ (59); nur Ebeling (31) berichtet bei seinen Patienten davon.

5.2.1.2 Geburtsverlauf und Neugeborenenperiode

Die Geburt erfolgte in der Mehrzahl (78 % = 43 von 55) der Fälle spontan und komplikationslos, die Rate von Frühgeburten mit 9 % (5 Fälle) und von instrumenteller Geburtshilfe (Zange, Vakuum) mit 7 % (4 Fälle) ist nicht signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht (Schmidt-Matthisen 109 : 4 %).

Auffallend ist das geringe Geburtsgewicht, das bei termingerecht Geborenen im Durchschnitt nur 2735 g (normal zwischen 3000 g und 3500 g - 109) beträgt; 30 % (17 von 55) wiegen weniger als 2500 g. Bei unseren eigenen Fällen betrug das Geburtsgewicht im Durchschnitt 2590 g. Die Länge bei Geburt weist keine Abweichung von der Norm auf: Durchschnittsgröße 50 cm. Knaben und Mädchen sind zu gleichen Teilen von dem Syndrom betroffen (43 männliche, 48 weibliche Fälle).

In der Neugeborenenperiode fällt bei 52 % der Kinder (47 von 90) bereits ein Herzgeräusch auf; eine Cyanose als Zeichen eines Herzfehlers findet man bei 14 % (9 Fälle). Über schwere Störungen in der Neugeborenenperiode wird nicht berichtet (Ausnahme 20/2: Schluckreflex nicht vorhanden).

5.2.1.3 Weitere somatische Entwicklung

Die meisten Patienten fallen erstmals durch schlechtes Gedeihen während der ersten zwei Lebensjahre auf. Der Schweregrad dieser Ernährungsstörungen ist sehr unterschiedlich und hängt mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Calciumspiegel zusammen (siehe Symptome der Hypercalcämie unter 2.2.2.3). Bei 77 % der Kinder liegt in irgendeiner Form eine Gedeihstörung vor (51 von 66); dabei wird 17 x eine Trinkschwäche, 15 x eine Anorexie, 35 x Erbrechen, 21 x Obstipation und 2 x eine Diarrhoe

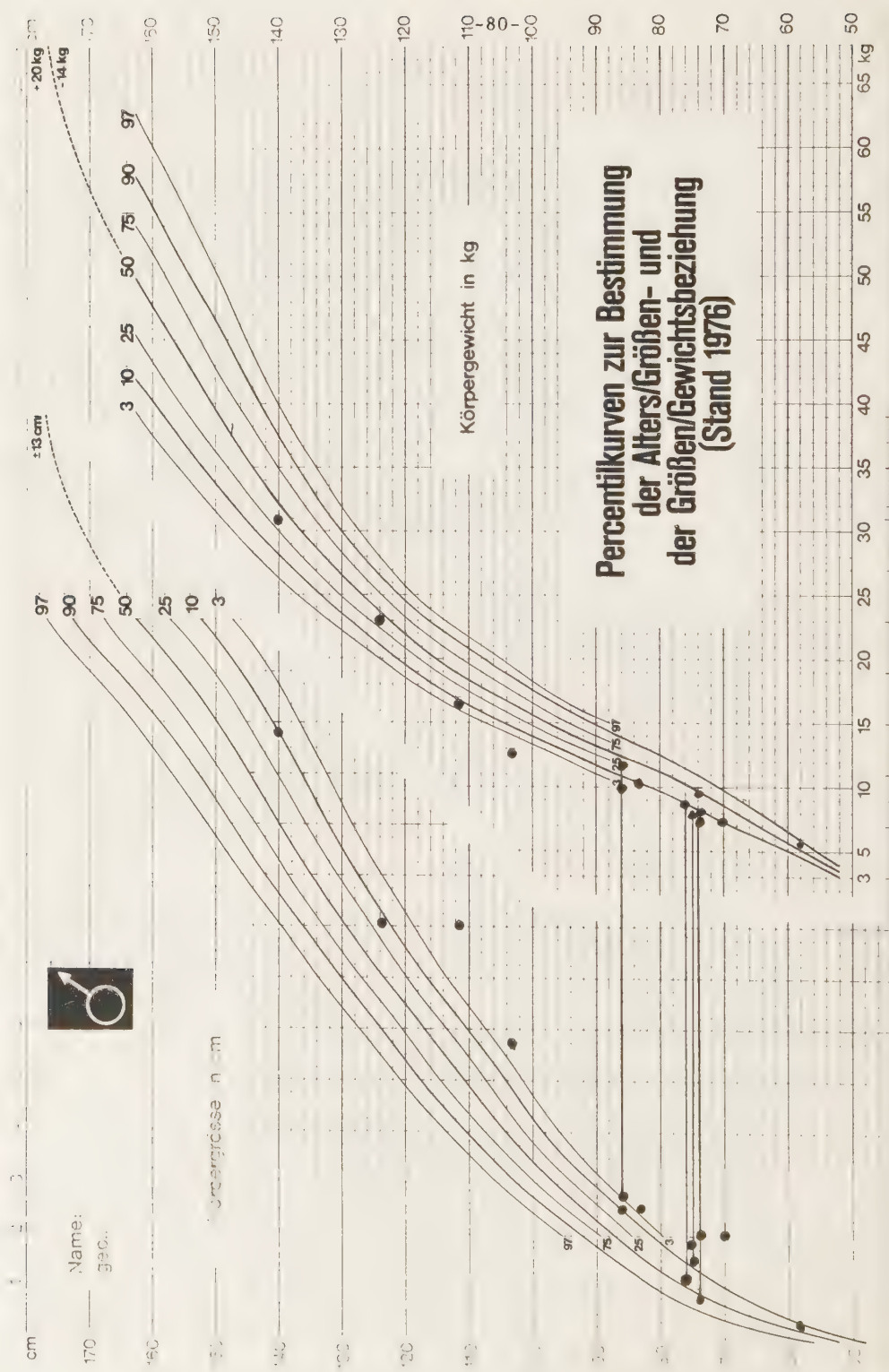
berichtet. Nur bei 30 % (27 von 89) wurde eine Hypercalcämie nachgewiesen. 8 % (5 von 66) leiden an häufigen Infekten der oberen Luftwege.

Die Entwicklung in den ersten Lebensjahren kann auch ganz ungestört verlaufen (7,58,66).

Nur in vier Fällen ist postpartal eine hohe Vitamin-D-Einnahme erfolgt, meist wegen des Verdachts auf eine Rachitis (Gedeihstörung, 65,38/1,31/1,34/1), bei allen anderen Fällen wird durchwegs eine normale Vitamin-D-Aufnahme angegeben.

75 % der Patienten entwickeln postnatal einen Minderwuchs (35 von 47). Das Gewicht wird in 67 % als zu niedrig bezeichnet (36 von 54), wobei keine Angaben über die Bezugsgröße (Alter oder Größe) gemacht sind; bei genauen Gewichtsangaben (17 x) besteht in einem Drittel (6 x) ein auf die Größe bezogenes Untergewicht. Die Kinder wirken also eher zierlich (im Gegensatz z.B. zum Down-Syndrom).

Abb. 28 (s.S. 80 und S. 81): Somatogramme von Knaben und Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom: leichter Minderwuchs, Körpergewicht auf die Größe bezogen im unteren Normalbereich



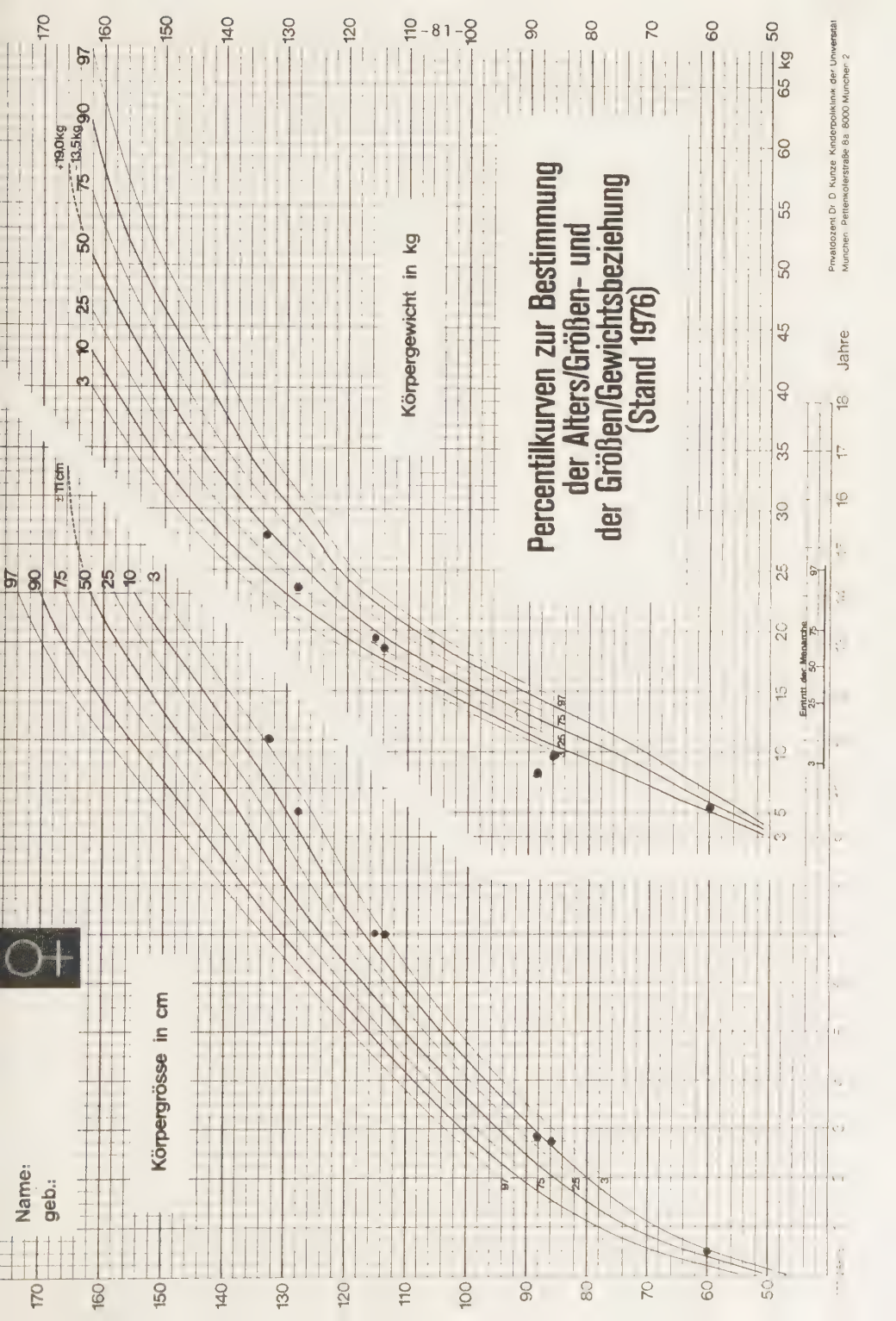
♀

Name:
geb.:

Körpergröße in cm

Körpergewicht in kg

Percentilkurven zur Bestimmung der Alters/Größen- und der Größen/Gewichtsbeziehung (Stand 1976)



5.2.1.4 Psychomotorische Entwicklung

Die psychomotorische Entwicklung verläuft bei 88 % der Patienten (79 von 89) verzögert. Unter den zehn als normal entwickelt Beschriebenen sind neun Fälle familiär (siehe 5.4.2). Dies kann daran liegen, daß normal entwickelte sporadische Fälle nicht diagnostiziert bzw. publiziert werden. Über den eigentlichen Prozentsatz der normal entwickelten Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom läßt sich darum nichts Endgültiges sagen. Der Intelligenzquotient der retardierten Patienten liegt zwischen 44 und 84, der Durchschnittswert bei 58, zwei Kinder waren so schwer geistig behindert, daß ein Test nicht möglich war.

Die geistige Behinderung wird in der Untersuchungssituation oft unterschätzt, da die Kinder durch ihre Lebhaftigkeit und ihren guten Sprachgebrauch einen recht aufgeweckten Eindruck machen. Schon Beuren (7) beschrieb diese große Übereinstimmung der Patienten in ihrem "redselig - pfiffigen" Wesen. Besonders Kleinkinder wirken wie "Kobolde" (59), die in liebenswerter Weise auf jeden zugehen. Bei den älteren Kindern tritt oft eine unbestimmte Ängstlichkeit in den Vordergrund (2). Dieser in der Literatur beschriebene Charakter war auch bei den von uns untersuchten Patienten zu beobachten (vergleiche Fallberichte 5.1).

Auch im Test kommt die Diskrepanz zwischen gutem Sprachgebrauch und allgemeiner Intelligenz zum Ausdruck. So erstellte Bennett (6) ein für die Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom typisches Testprofil, das sich von anderen Arten geistiger Retardierung unterscheidet:

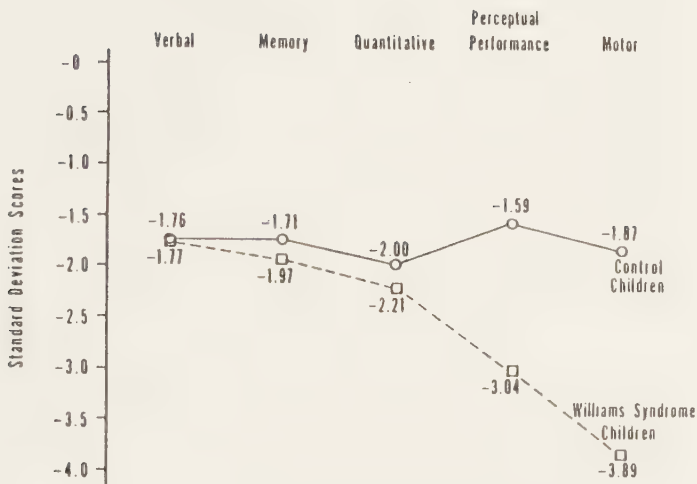


Abb. 29: Ergebnisse der Untersuchungen von Bennett (6): Beide Patientengruppen wiesen im Durchschnitt eine leichte geistige Behinderung auf

Ergebnis: Unter den Williams-Beuren-Patienten schlechte Testergebnisse bei Wahrnehmungsverarbeitung und Motorik

5.2.1.5 Erkrankungen der Patienten

5.2.1.5.1 Folgeerkrankungen der Hypercalcämie

Die meisten und schwerwiegendsten Symptome hängen mit der Hypercalcämie zusammen. Neben den Gedeihstörungen ist hier vor allem die Schädigung der Nieren zu nennen. Die Kinder entwickeln schon sehr früh eine Nephrocalcinose, die zu einer Niereninsuffizienz führen kann. Erste Anzeichen dafür sind eine Hypertonie, Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen durch Erniedrigung der Clearance, Proteinurie und Pyurie. Diese Zeichen finden sich bei 63 % der Patienten mit nachgewiesener Hypercalcämie (17 von 27). Es kann auch zu einem Diabetes insipidus kommen (9/17, M.H.). Auch die Anämie, die einige Patienten aufweisen, kann als Folge einer Niereninsuffizienz gedeutet werden (30/3, 50, 64).

Die Hypercalcämie führt - allerdings sehr viel seltener - auch zur Verkalkung anderer Organe. So wird manchmal eine Osteosklerose, v.a. der Schädelbasis, gefunden. Klinische Relevanz haben v.a. Kalkablagerungen in der Hornhaut, die zur Erblindung führen können, und im Labyrinth, wodurch es zur Taubheit kommen kann (9/11). Mit der Hypercalcämie ist häufig eine Hypercholesterinämie vergesellschaftet, die länger als die Hypercalcämie bestehen bleibt (61).

5.2.1.5.2 Folgeerkrankungen der kardiovaskulären Fehlbildungen

Nach den Fallberichten haben 90 % (47 von 52), nach Jones und Smith 79 % der Patienten ein systolisches Herzgeräusch, 13 % ein systolisches Schwirren über der Aorta.

In 18 % der Fälle mit kardiovaskulären Fehlbildungen (13 von 72) ist eine deutliche Blutdruckdifferenz zwischen

rechtem und linkem Arm gemessen worden; zweimal lag eine Blutdruckdifferenz zwischen Armen und Beinen vor (31/2,102). 42 % der Patienten mit kardiovaskulären Fehlbildungen entwickelten Symptome einer Herzinsuffizienz, v.a. Belastungseinschränkung (9 x), Cyanose (7 x), Kardiomegalie (9 x), selten Nykturie und Stauung von Leber und Milz.

5.2.2 Die craniofacialen Dysmorphien beim Williams-Beuren-Syndrom

5.2.2.1 Knöcherner Schädel - Kopfform - Haaransatz

Eine leichte Mikrocephalie (knapp unterhalb der 3. Perzentile, bezogen auf das Alter) liegt in mehr als der Hälfte der Fälle vor. Jones und Smith geben eine Häufigkeit von 67 % an (67); wir fanden sie - bei allerdings spärlichen Angaben (nur 15 x Angaben über Kopfumfang) - in 74 %. In 8 % aller Fallberichte wird von Zeichen eines vorzeitigen Verschlusses der Schädelnähte berichtet: 2 x ein Wolkenschädel (34/1,58/1), 3 x vermehrte Schädelinnenzeichnung (58/2,34/1,T.R.), 1 x eine keilförmig vorgewölbte Pfeilnaht (3/2), 3 x eine Stauungspapille (58/2,107/3,107/9). Bei einem Patienten mußte eine Operation zur Behebung einer Craniosynostose durchgeführt werden (38). Die Kopfform ist nur einmal als pathologisch beschrieben (124/2). Zwei von unseren Patienten hatten eine dolichocephale Schädelform (S.K., M.H.). Alle unsere vier Patienten haben kräftiges, gelocktes Kopfhaar. Der Haaransatz ist in den Publikationen nie beschrieben und auf den Photos nicht zu beurteilen. Zwei von unseren Patienten haben einen seitlich zurückweichenden Haaransatz. Die Stirnform ist sehr uneinheitlich: 17 % haben eine breite Stirn (17 von 104), bei

11 % fällt eine ausgesprochen schmale Stirn auf (11 von 104). Bei Säuglingen ist die Stirn oft stark vorgewölbt. Eine hohe Stirn liegt bei 24 % (16 von 67) vor.

5.2.2.2 Das Gesicht allgemein

Der clowneske Wesenszug der Kinder paßt in gewisser Weise gut zu ihrem Aussehen, das 1954 von Lowe als "elfenähnlich", 1979 von Hammerer als "Koboldsgesicht" charakterisiert worden ist (59,82). Gleich einem Kobold sind Augen und Mund groß, die Nase klein und kugelig, die Wangen dick und herabhängend (dicke Wangen bei 46 % = 52 von 113). Insgesamt treten die knöchernen Strukturen des Gesichts in den Hintergrund. Dieses in gewisser Weise "putzige" Aussehen geht allerdings mit dem Alter verloren, durch die Betonung der knöchernen Elemente treten die Dysmorphien deutlicher und störender hervor. Diesen Alterseffekt kann man auch an unseren Patienten beobachten.

Die Gesichter sind oft relativ schmal (lang im Verhältnis zur Breite). Dies kommt in den Meßwerten für die Mittelgesichtshöhe (Länge/Breite) zum Ausdruck - 30 % der Werte (12 von 40) liegen oberhalb der 97. Perzentile (siehe Abb. 30).

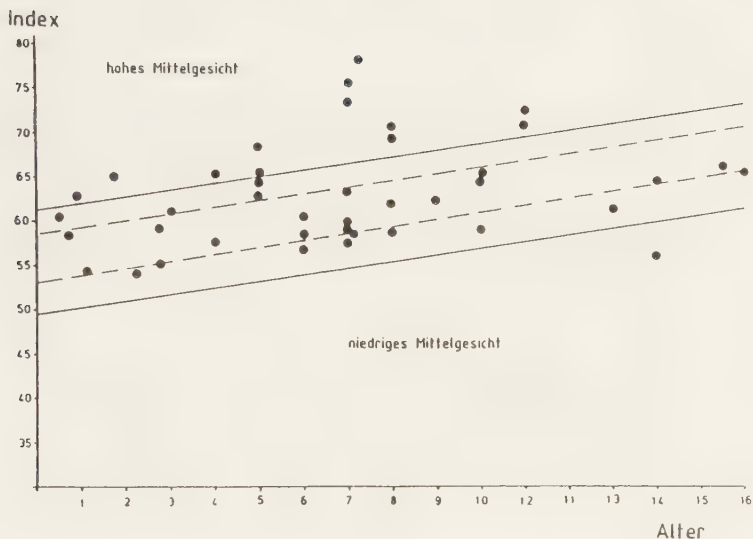


Abb. 30: Mittelgesichtshöhe bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom: relativ langes Mittelgesicht

5.2.2.3 Die Augenregion

Die Augenregion ist beim Williams-Beuren-Syndrom nicht sehr auffallend. Die typischen Merkmale finden sich meist nur in 30-50 % der Fälle. Eine Ausnahme davon bilden die Weichteilverdickungen am lateralen Oberlidrand (suprapalpebrale Wülste). Sie sind bei 75 % (77 von 107) der Kinder vorhanden und lassen die Augen etwas geschwollen aussehen. Seltener - in 27 % der Fälle (27 von 100) - sind auch die Weichteile am Unterlid verdickt. Treten die Weichteilverdickungen zusammen auf, erscheint die peri-orbitale Fülle, die Jones (67) bei seinen Patienten beschrieb.

Bei 22 % (22 von 107) ist die Augenregion mit einer kräftigen Unterlidfalte gegenüber der Wangenregion abgegrenzt (auch bei 58,69).

An den anthropometrischen Messungen der Augenregion erkennt man unter den Syndromträgern eine Tendenz zum weiten Intercanthalabstand; 23 % (12 von 53) der gemessenen

Augenabstände liegen über der 97. Perzentile (siehe Abb. 31). Die Lidspaltenbreite ist in 40 % der Fälle zu groß (20 von 50 > 97. Perzentile, siehe Abb. 32). Da die Lidspalten auch relativ hoch sind, erscheinen die Augen der Kinder groß.

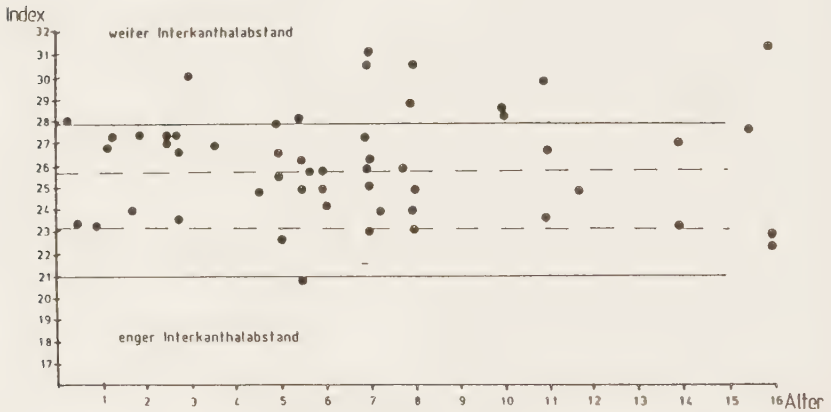


Abb. 31: Intercanthalabstand bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom: weiter Augenabstand

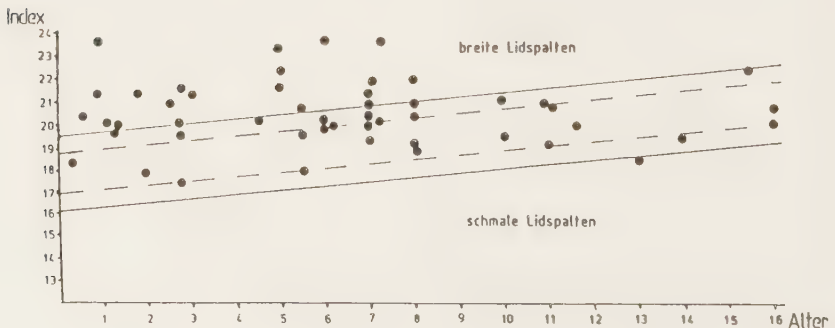


Abb. 32: Lidspaltenbreite bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom: breite Lidspalten

In der Literatur wird bei den Kindern meist ein Epikanthus beschrieben. Wir fanden dagegen in 35 % der Fälle (35 von 98) eine Mongolenfalte, die den inneren Augenwinkel verdeckt. Die Mongolenfalte unterscheidet sich vom Epikanthus, da sie in die Deckfaltenumschlagskante übergeht.



Epikanthus



Mongolenfalte

Abb. 33: Unterschied zwischen Epikanthus und Mongolenfalte

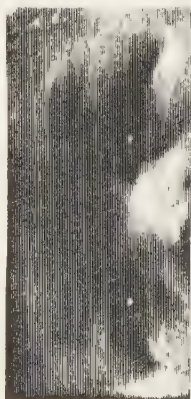
Die Lidspaltenachse verläuft bei 13 % (13 von 102) leicht antimongoloid, bei 23 % (23 von 102) leicht mongoloid. Medial diffuse Augenbrauen (53,67,76) fanden wir bei 25 % (17 von 68), dagegen bei 39 % (33 von 93) nur spärliche Augenbrauen, bei 20 % (13 von 68) fehlt das innere Drittel der Augenbrauen. Bei 29 % (19 von 66) fallen die Augenbrauen lateral rechtwinkelig ab.

Ein weiteres Merkmal des Williams-Beuren-Syndroms ist das sternförmige Irismuster. Jones und Smith fanden es bei 72 % ihrer Patienten, Preus stellte es bei allen seiner drei Patienten fest (98), in der Literatur ist es an weiteren vier Patienten beschrieben (124/4, 21/2, 21/3, 121/2). Von unseren Patienten hatte ein Kind ein sternförmiges Irismuster und eines ein Iris-kransen um die Pupille. Eine Häufigkeitsangabe läßt

sich aus diesen Daten noch nicht machen. Jones und Smith berichten außerdem über eine Pigmentarmut der Iris (74 %), von unseren Patienten hatten zwei blaue Augen.

Als weitere Anomalie wird eine starke Schlängelung der Netzhautgefäße angegeben, sie wurde in sechs Fällen festgestellt. Zwei Patienten hatten eine Megalocornea (50,85/1). Die häufigste Anomalie an den Augen ist ein Strabismus convergens (52 %), ein Patient hatte einen Strabismus divergens. In drei Fällen war die Linse - wahrscheinlich als Folge der Hypercalcämie - getrübt (23,50,65); einmal lag eine Amaurose aus unbekannter Ursache vor (30/3).

Abb. 34 (s.S. 91): Die Augenregion beim Williams-Beuren-Syndrom: suprapalpebrale Wülste bei a,b,c,d,f,g, h,i,j,k,l
Mongolenfalte bei a,b,c,d,e (links), g,h,j
lateral abfallende Augenbrauen bei a,c,d,e,f



5.2.2.4 Die Nasenregion

Bei der Nase tritt der Alterseffekt besonders deutlich hervor, da die im Kleinkindesalter noch relativ normal wirkende Nase das Gesicht später durch ihre große Breite entstellt.

Die Nasenwurzel ist bei 23 % der Patienten eingesunken (6 von 26); bei weiteren 42 % (11 von 26) liegen die Werte im oberen Grenzbereich. 35 % (38 von 108) haben eine zu breite Nasenwurzel. Der Nasenrücken ist relativ kurz. Im anthropometrischen Diagramm häufen sich die Werte im unteren Grenzbereich - 22 % (5 von 23) liegen unterhalb der 3. Perzentile. Da der Nasenrücken außerdem zu breit ist (32 % = 34 von 106) und ihm eine kugelige Nasenspitze aufsitzt (73 % = 82 von 112), wirkt die Nase gedrunken. Die Nasenbodenebene ist in 25 % der Fälle abnorm evertiert (6 von 24), weitere 29 % (7 von 24) der Werte liegen im oberen Grenzbereich. Der Eindruck einer evertierten Nasenbodenebene wird durch den hochgeschwungenen Verlauf der Nasenflügel unterstützt, da dadurch in 63 % (71 von 112) die Nasenlöcher nach vorne zeigen (Anteversion). Die Nasenflügel laden weit nach lateral aus. 54 % der Patienten haben einen zu großen Nasenflügelabstand (28 von 52). Die 50. Perzentile der Meßwerte von Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom liegt bereits über der 97. Perzentile. In 36 % der Fälle setzen die Nasenflügel tief, d.h. unterhalb des Nasenseptums, an.



Abb. 35: Die Nasenregion bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom:

breiter Nasenrücken bei c,e,f,g,h,i,j,k
weit ausladende Nasenflügel bei a,c,d,e
antevertierte Nasenlöcher bei a,b,c,e,f,h,i
kugelige, große Nasenspitze bei e,f,g,h,i,j,k
tiefer Nasenflügelansatz bei a,c,e,i

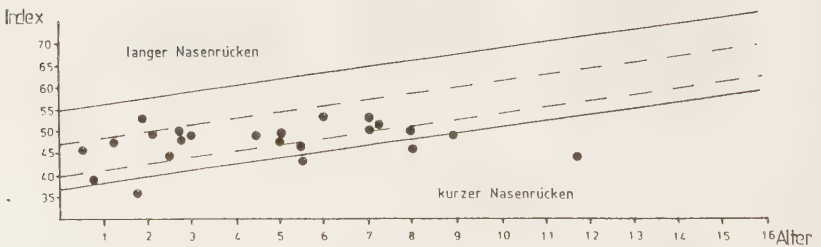
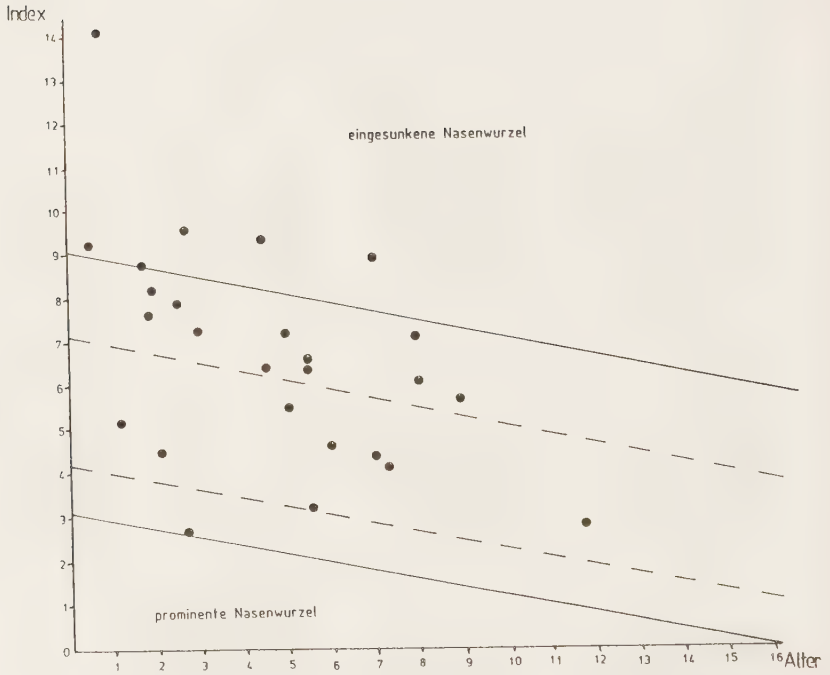
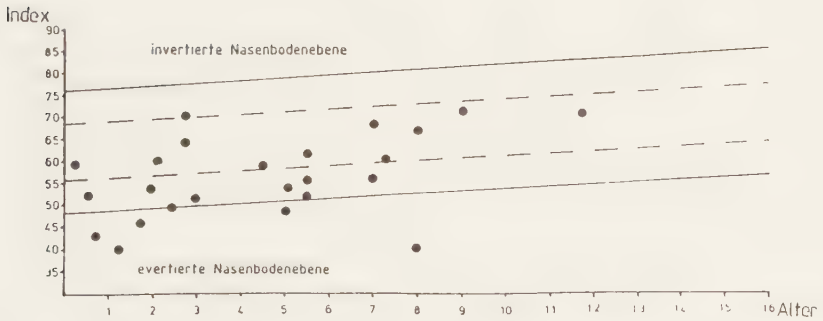
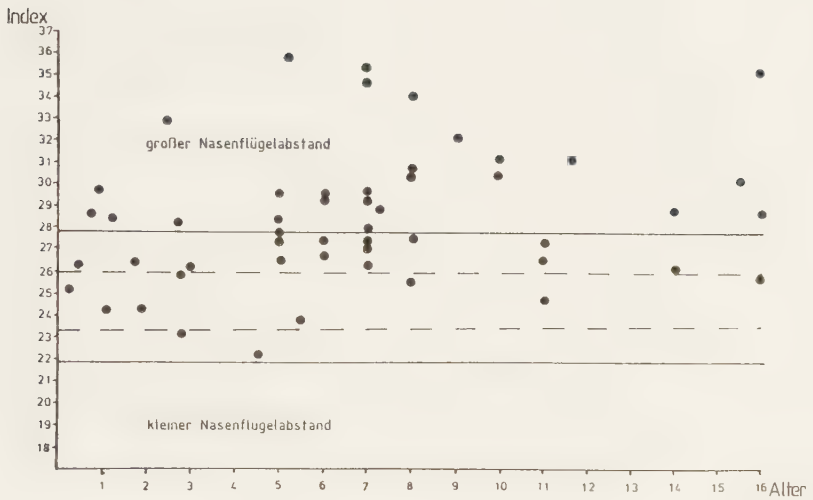


Abb. 36: Anthropometrische Meßwerte der Nasenregion
a) Nasenzurzelentiefe: eingesunkene Nasenzurzel
b) Nasenhöhe: kurze Nase



c) Nasenflügelabstand: breiter Nasenflügelabstand

d) Nasenbodenwinkel: leicht evertierte Nasenbodenebene

5.2.2.5 Die Mundregion

Die Mundregion birgt die auffallendsten und konstantesten Merkmale des typischen Williams-Beuren-Syndrom-Gesichts.

Die Integumentaloberlippe ist leicht prominent und verläuft relativ steil nach vorne. Dies drückt sich in den Meßwerten für die Integumentaloberlippenprominenz - 30 % der Meßwerte liegen oberhalb des Normalbereichs (6 von 20, siehe Abb. 37) - und den Messungen des Oberlippenwinkels - 22 % (5 von 23) oberhalb der 97. Perzentile - aus (siehe Abb. 38 a). Zum Teil läßt sich durch Tast- bzw. Röntgenbefund eine maxilläre Prognathie nachweisen. Der Nasolabialabstand ist in 24 % (6 von 25) meßbar zu groß (>97. Perzentile, siehe Abb. 38 b).

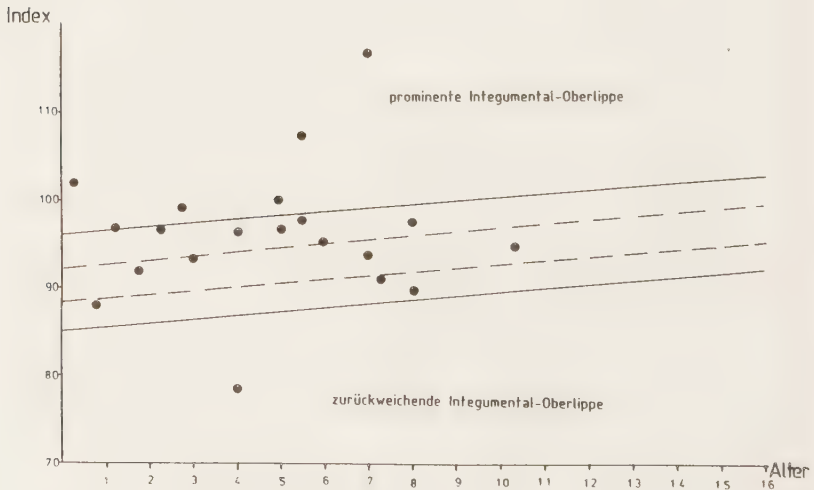


Abb. 37: Integumentaloberlippenprominenz: prominente Integumentaloberlippe

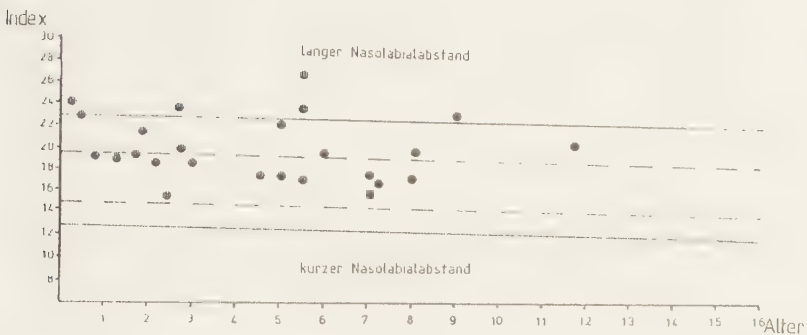
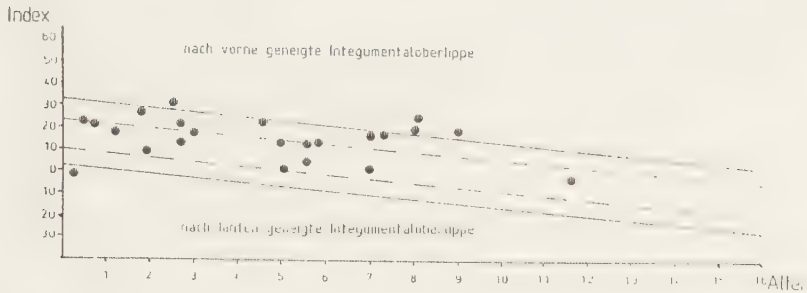


Abb. 38: a) Oberlippenwinkel: vorstehende Integumental-
oberlippe
b) Nasolabialabstand: großer Abstand

Die Struktur des Philtrums weicht stark vom Normalen ab. Bei 72 % der Patienten (61 von 85) sind die Philtrumsäulen verstrichen, manchmal fehlen sie ganz. Ebenso läßt sich oft keine Rinne erkennen. Sind die Philtrumstrukturen beurteilbar, so divergieren sie in 62 % (24 von 39) nach unten.

Wegen des verstrichenen Philtrums ist an der Schleimhautoberlippe in 68 % (58 von 85) kein Philtrumeinschnitt sichtbar. Dadurch ergibt sich eine charakteristische Trapez- oder Bogenform der Schleimhautoberlippe, die 82 % (61 von 86) der Kinder aufweisen. Diese wird verstärkt durch ein steiles laterales Ansteigen der Lippe.

Die Schleimhautoberlippe ist in 53 % (55 von 104) deutlich evertiert. Noch auffallender und konstanter ist die Eversion der Schleimhautunterlippe (in 79 % = 92 von 116), in 45 % der Fälle hängt sie lose herab (50 von 111).

Schon beim ersten Betrachten der Kinder imponiert die deutliche Makrostomie; 24 % der Meßwerte für die Mundspaltenbreite (10 von 41) sind oberhalb der 97. Perzentile, weitere 41,5 % liegen im oberen Grenzbereich (17 von 41). Der Mund wird oft offen gehalten, 23 % (26 von 115) der Patienten haben eine asymmetrische Mundspalte.

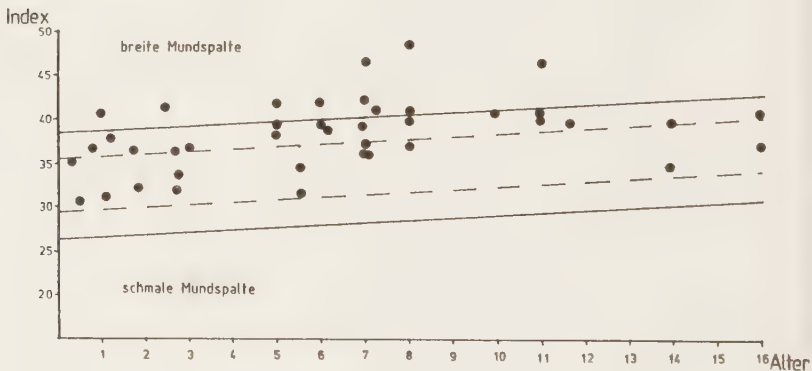


Abb. 39: Mundbreite: Tendenz zur Makrostomie

In der Mundhöhle sind neben einem hohen, spitzen Gaumen, der in fünf Fällen beschrieben wurde (61/2,58/1 und 2, 38/1,34/1) und den wir bei zwei unserer Fälle fanden, die Form und Stellung der Zähne sehr auffällig. Beuren führte 1964 erste Untersuchungen zum Zahnstatus der Kinder durch (8), ausführlich wurden die Veränderungen 1975 von Kelly beschrieben (72):

Die Kinder haben eine allgemeine Mikrodontie und Schmelzhypoplasie mit hoher Kariesrate, eine "Knospenform" der bleibenden Molaren und auffallend kleine Zahnwurzeln. Häufig fehlen Zahnanlagen, v.a. die seitlichen Schneidezähne oben und unten; mandibuläre Zähne fehlen insgesamt häufiger als maxilläre, was durch die Mandibulahypoplasie der Kinder erklärt werden kann. Oft liegt auch eine Malokklusion vor. Der Mandibularwinkel ist zu groß. Die Zähne stehen meist sehr unregelmäßig; die Wangenschleimhaut ist abnorm gefaltet und verdickt. Beuren (8) fand die Veränderungen bei Knaben stärker ausgeprägt als bei Mädchen.

Die von uns untersuchten Kinder hatten außer einer leichten Mikrodontie und einer angedeuteten Knospenform der Molaren bei einem Patienten (M.H.) keine Auffälligkeiten am Gebiß. Bei 18 Photos (von 34) waren deutliche Zahnfehlstellungen zu sehen. In 11 Fallberichten sind Zahnfehlstellungen erwähnt, in 13 Berichten Zahnformanomalien und in weiteren 13 stark kariöse Zähne. Es ist also anzunehmen, daß die Anomalien der Zähne ein häufiges Merkmal unter den Syndromträgern sind.

Nur vereinzelt wird eine auffallende Zunge genannt: 1 x eine Makroglossie (58/2), 1 x eine Ankyloglossie (72/3). Ein Patient hatte ständig Speichelfluß (30/3).

Das Kinn wirkt oft klein, jedoch liegen nur 14 % der Meßwerte für die Kinnhöhe (3 von 22) unterhalb der 3. Perzentile (siehe Abb. 40). Der subjektive Eindruck eines kleinen Kinns wird wahrscheinlich durch den Vergleich des Kinns mit dem großen Mund und der hängenden Unterlippe geprägt. Auch bei den Messungen zur Kinnprominenz ergibt sich eine Diskrepanz zwischen Deskription und Messung. Subjektiv erscheint das Kinn in der Mehrzahl der Fälle eher fliehend, jedoch streuen die Werte bei der Messung zur Kinnprominenz sehr stark: 35 % (7 von 20) der Werte liegen im Bereich des prominenten Kinns (Progenie), 15 % (3 von 20) der Werte im Bereich des fliehenden Kinns

(Retrogenie, siehe Abb. 40). Photometrisch läßt sich also die von einigen Autoren (7,58,69,85) beschriebene Mikro-Retro-Genie nicht nachweisen. Auffallend ist auch die Stimme der Patienten, die als rauh, blechern und tief klingend beschrieben wurde (in 11 Fallberichten). Zwei unserer Patienten hatten auch diese für Kinder außergewöhnliche Stimme.

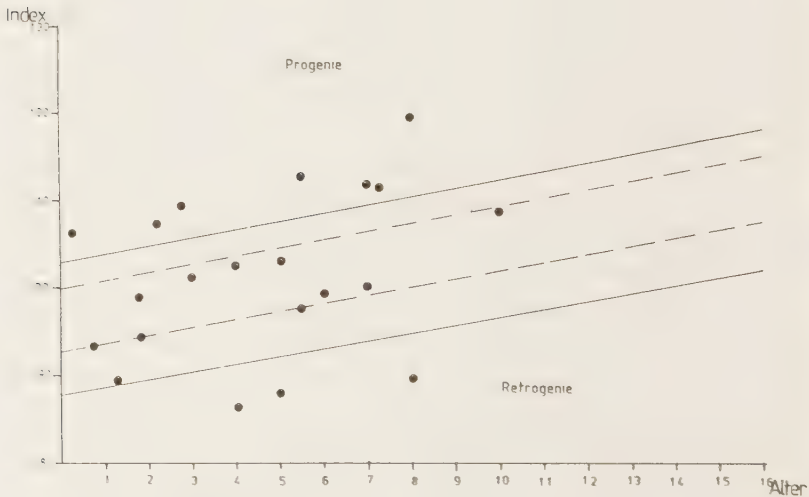
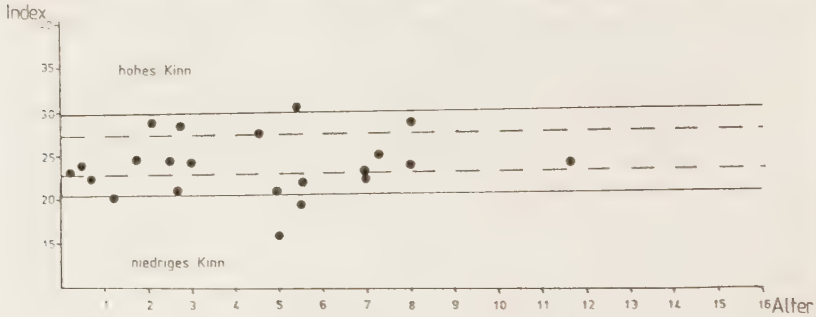
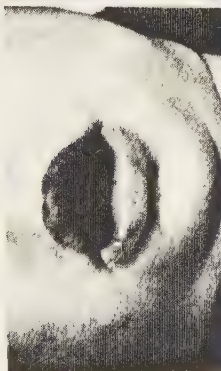
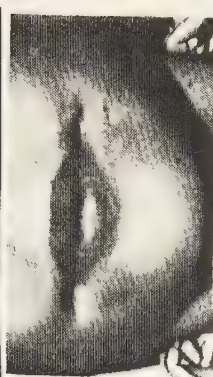
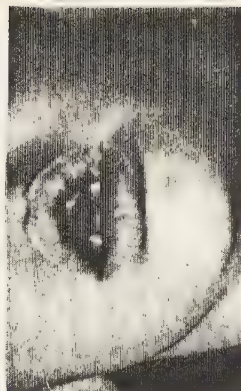
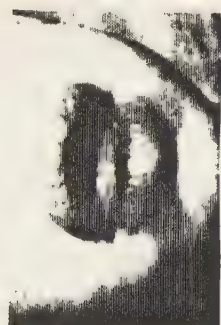


Abb. 40: Messungen zur Kinnhöhe (a) und Kinnprominenz (b): keine eindeutigen Abweichungen zu erkennen; bei der Kinnprominenz auffallend große Streubreite (Meßwert abhängig von Ohrlage, s. 4.2.2.2, große Variabilität beim Williams-Beuren-Syndrom)

Abb. 41: (S. 101), Mundregion bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom: verstrichenes Philtrum, evertierte bogenförmige Schleimhautoberlippe ohne Philtrumschnitt, breite Mundspalte, evertierte Schleimhautunterlippe



5.2.2.6 Die Ohrregion

Im Gegensatz zu den Gesichtsregionen lassen sich an der Ohrregion kaum übereinstimmende Dysmorphien feststellen. Die Ohrregion konnte auch nur in einer kleinen Anzahl von Fällen beurteilt werden, da sie auf Photos nur selten gut zu sehen ist und etliche Merkmale nur direkt am Kind zu beschreiben sind. Insgesamt konnten für die Messungen 18 Photos verwendet werden. Die Morphologie wurde an 16 Photos beurteilt.

Bei den Messungen an der Ohrregion fällt vor allem die große Streubreite der Werte auf. Für die Ohrstellung und die Ohrinsertion weichen die Meßwerte sowohl nach oben als auch nach unten vom Normalbereich ab. An den Messungen für die Ohrlänge und -breite läßt sich eine Tendenz zu großen, v.a. breiten Ohren ablesen (44 % = 8 von 18 größer als 97. Perzentile).

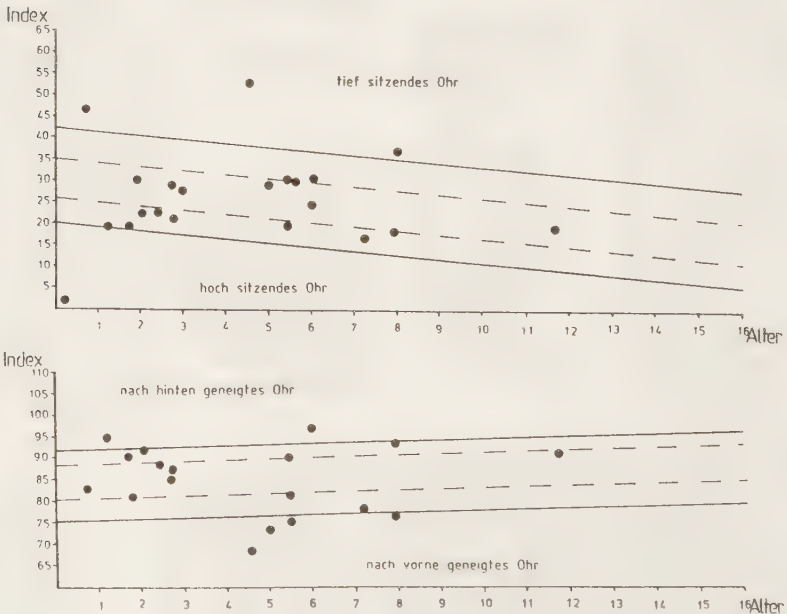


Abb. 42: Ohrstellung (a) und Ohrinsertion (b): große Streubreite der Werte, keine eindeutige Tendenz ablesbar

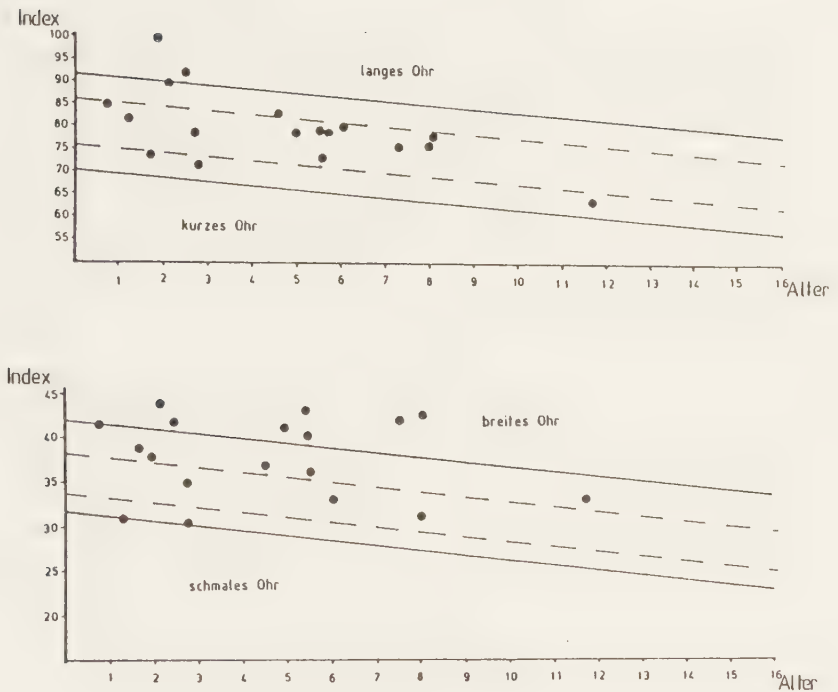


Abb. 43: Ohrlänge (a) und Ohrbreite (b): Tendenz zu großen Ohren

42 % der Kinder haben abstehende Ohren (28 von 67), bei einigen fällt auf, daß nur der untere Teil des Ohres absteht.

Die Morphologie der Ohren zeigt meist keine groben Abweichungen vom Normalen. Bis auf einen hypoplastischen Antitragus ließen sich keine übereinstimmenden Merkmale feststellen. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der von uns beschriebenen Merkmale.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Dysmorphien der Ohr-region: keine übereinstimmenden Merkmale

Struktur	Dysmorphien
Ohransatz	3 x oberer Ansatz verbreitert
Helixrand	1 x Darwinhöcker
	1 x ungleich modelliert
	2 x schwach gerollt
	2 x breit umgeschlagen (davon 1 x <i>Helix taeniata</i>)
Helixwurzel	1 x hoch verlaufend
	1 x transversal verlaufend
Anthelix corpus	1 x prominent
Anthelix crura	1 x beide Crura anthelialis breit
	2 x breites Crus superius
	2 x tiefe Fossa triangularis
Scapha	1 x tief
Concha	1 x tief
	2 x klein
Lobulus	- - -
Tragus	- - -
Antitragus	7 x hypoplastisch
	2 x tiefe incisura intertragica
Sonstiges	2 x insgesamt deformierte Ohr- muschel

5.2.3 Die Dysmorphien der Körperregionen

Die Befunde an Stamm und Extremitäten können in ihrer Häufigkeit nur ungenügend angegeben werden, da selten ausführliche Untersuchungsbefunde vorhanden sind. Hauptziel ist es deshalb, das Spektrum an vorkommenden Anomalien anzugeben.

5.2.3.1 Der Stamm

Der Hals ist lang und schmal, Joseph (69) beschrieb ihn als Schwanenhals, wodurch auch die retroklinierte Kopfhaltung mancher Kinder charakterisiert wird (58/1, 72/3, 111, T.R.).

Am Thorax fand Jones bei 39 % seiner 19 Kinder eine Trichterbrust, sie ist in vier Fallberichten der Literatur genannt (128/1, 21/1+2+3), auch zwei von unseren Patienten haben diese Deformierung des Thorax (M.B., M.H.). Dreimal wird in der Literatur ein glockenförmiger Thorax beschrieben (58/1+2+3), einmal ein Herz buckel (111). Einer unserer Patienten hat einen auffallend langen Thorax mit eng übereinanderstehenden Rippen und tiefsitzenden Mammillen (M.B.).

Nach Ebeling (32) kommen bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom etwa dreimal so häufig wie in der Normalbevölkerung Leisten- und Nabelhernien vor. Er gibt dafür eine Häufigkeit von 21 % an. Jones und Smith fanden bei 37 % ihrer Patienten Leistenhernien, Nabelhernien bei 22 %. In fünf Fallberichten und bei zwei unserer Patienten wurde ebenfalls eine Leistenhernie, bei zwei Patienten der Literatur eine Nabelhernie festgestellt.

In 14 % aller Fallberichte (12 von 91) sind Angaben über Fehlhaltungen der Wirbelsäule gemacht. Ebeling (32) gibt für Verbildungen der Wirbelsäule eine Häufigkeit von 21 % an. Im einzelnen sind in den Fallberichten genannt:

eine verstärkte Brustkyphose (2/3, 39/1, 58/2), eine Skoliose oder Kyphoskoliose (34/1, 65, 124/4) und eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule (20/2). Ein Patient hatte subluxierte Hüftgelenke (34/1). Bei Knaben finden sich in einigen Fällen Veränderungen am Genitale: Leistenhoden bei drei Patienten (58/1, 128/2, M.H.), ein Gleithoden bei einem Patienten (128/1), einseitiges Fehlen des Testis bei einem Patienten (102). Jones fand bei 57 % seiner 7 Knaben einen auffallend kleinen Penis. Bei Mädchen werden einmal sehr große Labia minora (89), einmal eine hypoplastische Vagina (20/2) und einmal eine Hypospadie Grad I (?) beschrieben (121/2). Zwei Mädchen hatten eine auffallend frühe Menarche (9/11, 30/1), mit acht bzw. zehn Jahren. Ein Kind hatte eine Verbildung am Oberrand der Glutealrinne (121/2).

5.2.3.2 Die Extremitäten

5.2.3.2.1 Obere Extremität

An den Händen ist der häufigste Befund eine Klinodaktylie des Kleinfingers. Die Häufigkeit wird von Jones mit 42 % angegeben; wir fanden sie bei einem unserer Patienten (T.R.), sie ist in sechs Fallberichten beschrieben (58/2, 124/1+2, 2/4+5+6).

Die Hände sind einmal als besonders groß, einmal als besonders klein beschrieben (58/3, 31/1), kleine Hände haben auch zwei unserer Patienten (M.B., T.R.).

Zwei unserer Patienten haben übereinstimmende Abweichungen des Handskeletts im Röntgenbild: Beide Male erscheinen die Grundphalangen distal konisch zulaufend (M.B., T.R.). Zwei unserer Patienten haben proximal implantierte Daumen (M.B., S.K.). Bei einem Patienten ist eine häutige Syndaktylie berichtet (39/1), die auch von

Jörgensen und Beuren als typisch angesehen wird (66). Am Unterarm ist zweimal ein Cubitus varus (39/1,111), einmal eine Synostose zwischen Radius und Ulna an einem Arm beschrieben (30/4).

Die Schultern fielen einmal wegen Scapulae alatae (39/1) und einmal wegen deutlichen Herabhängens (2/3) auf. In einer Arbeit hatten alle drei Patienten überstreckbare Gelenke (30), die auch einer unserer Patienten aufwies (T.R.).

5.2.3.2.2 Untere Extremität

Bei 78 % ihrer Patienten fanden Jones und Smith einen Hallux valgus. Fünf weitere Patienten haben diese Fehlstellung (21/1+2+3, T.R., M.H.). Zweimal ist von einer abnormen Stellung der zweiten Zehe berichtet (58/3,2/5), einer unserer Patienten hat eine Sandalenlücke zwischen 1. und 2. Zehe (M.H.).

Als weitere Fußanomalien kommen vor: ein Klumpfuß (124/4), Senk-Spreizfüße (58/1) und Knick-Senkfüße (34 /1, S.K.). An Händen und Füßen finden sich nach Jones in 67 % der Fälle hypoplastische Nägel. Diese sind auch in einer Arbeit bei drei Patienten angegeben (21). Ebeling fand auffallend lange Kapillaren am Nagelfalz, die den geschlängelten Gefäßen der Netzhaut entsprechen (32).

5.2.3.2.3 Knochenstruktur

Als Folge der Hypercalcämie ist der Knochen bei einigen Kindern sklerosiert. Betroffen sind vor allem die Schädelbasis und die langen Röhrenknochen, welche dann metaphysäre Verdichtungszone aufweisen (siehe auch Abb.15 der Patientin T.R.). Diese Osteosklerose ist in einigen Fällen reversibel. Sie tritt auch in Fällen ohne nachgewiesene Hypercalcämie auf. Die Häufig-

keit liegt bei 18 % (16 von 91). Zwei Patienten hatten eine Osteoporose (69/2, 125/2).

Für das Knochenalter gibt es sehr unterschiedliche Angaben: In sieben Fällen wird ein fortgeschrittenes Knochenalter (34/1, 38/1, 128/1, M.H., 3 Fälle von 107), in sechs Fällen ein retardiertes Knochenalter (15/2, M.B., T.R., 3 Fälle von 107) beschrieben. Die Knochen können dabei sehr unterschiedlich entwickelt sein (M.B., T.R.).

5.2.3.2.4 Dermatoglyphen

Die Hautleisten wurden von Beuren als normal beurteilt (66); Priest (102) konnte die abnormen Befunde seiner Patienten, welche nicht genauer beschrieben sind, keinem bekannten Syndrommuster zuordnen. Die Hautleistenbefunde unserer Patienten wiesen zwar geringe Abweichungen vom Normalen auf, es konnten jedoch keine Übereinstimmungen in den seltenen oder abnormen Mustern festgestellt werden. Tab. 4 zeigt eine Übersicht über die von uns erhobenen Befunde.

Tabelle 4: Übersicht über die auffälligen Hautleistenbefunde unserer vier Patienten:

S.K.	T.R.	M.B.	M.H.
zusätzlicher Triradius re. (Vater)	Häufung von Wirbelmustern (Vater), weiße Linien auf Fingern	axialer Triradius nach ulnar disloziert	
transversaler Leistenverlauf (Mutter)	hohe Endigung der A-Linie	gering dysplastische Leistenstruktur	
transversal verlaufende Dreifingergfurche	Sydneylines atypischer Verlauf der Dreifingergfurche lange Transversalfurchen auf den Plantae		Plantae: seltene Fibularbögen auf beiden Großzehnenballen
			Plantae: seltene Distalschleifen im Feld II

5.2.4 Organsysteme

5.2.4.1 Gehirn

Hirnorganisch läßt sich kein Korrelat für die geistige Retardierung finden. Bei einem Patienten wird ein großer vierter Ventrikel beschrieben (58/1), ein Patient starb mit 15 Jahren an einem Apoplex, allerdings nach einer mehrere Jahre bestehenden Hypertonie (11/4). In den obduzierten Fällen lag eine mäßige Atrophie des Gehirns vor (64,65).

5.2.4.2 Herz-Kreislaufsystem

Bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom sind Fehlbildungen des Herz-Kreislaufsystems im Gegensatz zu anderen Organfehlbildungen sehr häufig. Insbesondere sind die großen Gefäße betroffen.

Der häufigste Befund ist eine supralvalvuläre Aortenstenose, die in 52 % der Fallberichte (46 von 90) diagnostiziert wurde. Jones und Smith geben eine Häufigkeit von 37 % in ihrem Kollektiv an. Der hohe Prozentsatz von supralvalvulären Aortenstenosen in den Fallberichten ist eventuell auf die Auswahl der Fälle zurückzuführen, die oft unter kardiologischen Gesichtspunkten publiziert wurden.

In den Fallberichten ist die supralvalvuläre Aortenstenose in 26 % (12 von 46) mit peripheren Pulmonalstenosen vergesellschaftet. In 17 % der Fälle (8 von 46) ist die gesamte Aorta hypoplastisch. Nach Ebeling ist die supralvalvuläre Aortenstenose in 6,4 % mit anderen Fehlbildungen des Herz-Kreislaufsystems vergesellschaftet.

Auch andere kardiovaskuläre Fehlbildungen können (ohne supralvalvuläre Aortenstenose) in Zusammenhang mit dem Syndrom auftreten. Bisher wurden beschrieben:

1. Intrakardiale Defekte:

Mitralinsuffizienz (39/3,9/15), Mitralstenose (9/15,38/2), Verkalkung der Mitralklappe (102), Verdickung der Mitralklappe (69/1), Mitralklappenprolaps (21/3); Aortenklappenstenose (21/2), verdickte Aortenklappen (103), zweisege-
lige Aortenklappe (37), Aortenklappeninsuffizienz (58/2); Ventrikelseptumdefekt (9/23); Pulmonalklappenstenose (58/2,31/1). Die Häufigkeit von intrakardialen Defekten wird von Jones mit 53 % angegeben.

2. Extrakardiale Defekte:

Hypoplasie aller großen Gefäße (9/17), hypoplastische Pulmonalarterien (11/3,34/1), Stenose der Pulmonalarterie (31/1), Stenose des Truncus pulmonalis (14,34/1,123/2); offener Ductus Botalli (72/3); subvalvuläre Aortenstenose (2/3), Interruption der Aorta (60), Aortenisthmusstenose (34/1,123/1), hochgelegene Aortenbifurkation (89), atypischer Abgang der Arteria carotis communis (58/1), Stenose der linken Arteria subclavia (124/1), zwei obere Hohlvenen (123/2), Nierenarterienstenosen (56: mehrere Fälle), periphere Arterienstenosen (125/2). Die Häufigkeit von extrakardialen Defekten (ohne supravulvuläre Aortenstenose und periphere Pulmonalstenosen) wird von Jones und Smith mit 42 % angegeben.

Bei 13 % der Fallberichte (12 von 91) sind keinerlei Symptome oder nachgewiesene Fehlbildungen des Herz-Kreislaufsystems vorhanden.

5.2.4.3 Urogenitaltrakt

Nur sehr vereinzelt sind hier Fehlbildungen beschrieben. Einmal wird von einer Doppelniere, einmal von einer nicht näher charakterisierten Nierenfehlbildung berichtet (312, 102). Nach einer Untersuchung von Babbitt 1980 (3) scheint die Inzidenz von Blasendivertikeln erhöht zu sein.

5.2.4.4 Seh- und Hörfähigkeit

Außer dem Strabismus convergens (siehe Augenregion 5.2.2.3) haben einige Kinder aufgrund von Calciumeinlagerungen in der Linse eine Einschränkung der Sehfähigkeit (23,50,65,83).

Einschränkungen der Hörfähigkeit fand Ebeling in drei Fällen (32). In den Fallberichten ist einmal eine Taubheit durch Verkalkung des Labyrinths erwähnt (9/11).

5.2.4.5 Integument/Muskulatur

An der Haut sind eine Dermatitis seborrhoica (128/1), ein Pruritus unbekannter Ursache (15/1 - Hypercalcämie?), ein zu schlaffer Hauttumor (64,T.R.,M.H.) und eine auffallend raue Haut (M.H.) beobachtet worden. Bei zwei Patienten (Halbbrüder) ist eine Hypertrichose beschrieben (58/1+2); auch einer unserer Patienten hatte eine vermehrte Behaarung am Rücken (M.B.).

5.2.5 Neurologische Befunde

Insbesondere bei Säuglingen ist die Muskulatur hypoton, in 22 % (20 von 91) der Fallberichte wird dies erwähnt. Daneben haben die Patienten oft eine ausgeprägte Hyperreflexie (11 Angaben von 91), allerdings selten pathologische Reflexe (107). Bei einem Kind war ein Achillessehnenklonus auslösbar (38/1).

Eine leicht neurologische Dysfunktion wurde bereits von Jörgensen und Beuren (66) beschrieben. Sie stellten bei den Kindern einen breiten, unsicheren Gang fest und ataktische Störungen beim Nase-Zeigefinger- und Knie-Haken-Versuch. Das Rombergsche Zeichen war jedoch negativ, ebenso lag kein Nystagmus vor. In sechs Fallberichten ist diese neurologische Dysfunktion auch erwähnt

(121/1+2,2/3+4+5+6). Sie beeinträchtigt v.a. die Feinmotorik.

Jones gibt eine Häufigkeit von 57 % an. Bei vier Kindern wird von einer Koordinationsstörung berichtet (39/2,124/4,20/3,128/2), dreimal von einer auffallenden motorischen Unruhe (38/1,107).

Zwei Kinder litten an generalisierten Krämpfen (36,30/3). Bei vier Patienten wurden transiente Facialisparesen diagnostiziert (36,38/1,107/3).

5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms

Wichtig für die Diagnostik von Dysmorphiesyndromen ist es, die Musterkombination von einzelnen Merkmalen zu erkennen, um so das Krankheitsbild eines Patienten einem Syndrom zuordnen zu können. Dazu ist es notwendig, die syndromspezifischen Merkmale in einer übersichtlichen Form vor sich zu haben. Mit dieser Übersicht kann dann die Musterkombination von Merkmalen des einzelnen Patienten verglichen werden.

5.3.1 Die craniofacialen Dysmorphien

Anhand der craniofacialen Dysmorphien, die in dieser Arbeit schwerpunktmäßig untersucht wurden, sollen verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt werden, wie eine Übersicht über die typischen Dysmorphien erreicht werden kann.

5.3.1.1 Das "Phantombild" des Williams-Beuren-Syndroms

Ein Phantombild soll möglichst alle typischen Merkmale eines Syndroms aufzeigen, was beim einzelnen Patienten meist nicht der Fall ist. Als bildliche Darstellung vermittelt es "auf einen Blick" die wesentlichen Merkmale. Ich versuchte auf zwei verschiedenen Wegen, ein Phantombild für die craniofacialen Dysmorphien des Williams-Beuren-Syndroms zu erstellen:

1. zeichnerische Darstellung:

In einer Bleistiftzeichnung unternahm ich den Versuch, ein Gesicht mit allen häufigen Dysmorphiezeichen des Williams-Beuren-Syndroms darzustellen.

NASENREGION:

Klingenkne, breite Nasenwurzel
 Kurzer, breiter Nasenrücken
 Kugelige Nasenspitze
 weit nach lateral ausladende,
 hochgeschwungene Nasenflügel
 tiefer Nasenflügelansatz
 anververtierte Nasenbocher
 FUNDREGION:
 verstrichenen Philtrum
 evertierte Schleimhautoberlippe
 mit Bogenform
 breite, offengehaltene Mundspalte
 stark evertierte Schleimhautunterlippe
 Klein wirkendes Kinn

AUGENREGION:

spärliche Augenbrauen
 lateral abfallend
 suprapalpebrale Augenwülste
 Sternmuster der Iris
 Strabismus convergens
 weiter Intercanthalabstand
 Mongolenfalte
 absteigend Ohren
 deutliche Unterlidfalte
 dicke Wangen

2. Photographisches Phantombild:

Nach der Methode von Leiber (75a) projizierte ich die Aufnahmen von acht Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom übereinander, um so eine Verschmelzung der einzelnen Gesichter zu einem Phantombild des Williams-Beuren-Syndroms zu erhalten. Die Photographien wurden nach photographischer Qualität und möglichst genauer Übereinstimmung der Darstellung (Frontalaufnahme, gleiche Mundstellung) ausgewählt.

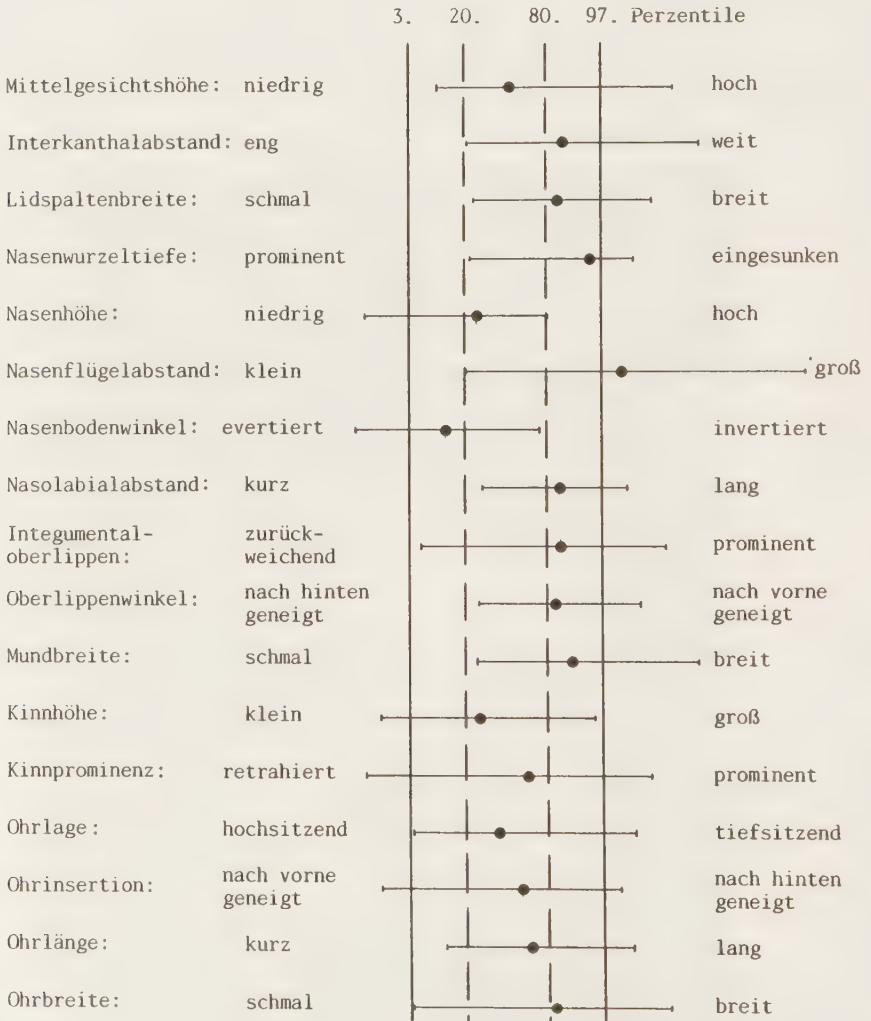


Abb. 44: Photographisches Phantombild des Williams-Beuren-Syndroms

5.3.1.2 Das Photometrieprofil des Williams-Beuren-Syndroms

Um auch bei den Meßwerten einen Überblick über die typischen Abweichungen der Werte beim Syndrom zu bekommen, wurde ein Photometrieprofil für das Williams-Beuren-Syndrom erarbeitet. Da es hauptsächlich auf die Abweichungen - also die Lage der Meßwerte von Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv - ankommt, legten wir dem Profil einen genormten Normalbereich zugrunde. In diesen werden für alle Meßwerte die 50. Perzentilen des Kollektivs von Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (• - durch Punkte gekennzeichnet) relativ zu den Perzentilen des Normalbereiches eingetragen. Daneben sind in Annäherung an die 3. bzw. 97. Perzentile die jeweils zweitgrößten und zweitkleinsten Werte für die Einzelmessungen eingetragen. Daraus ergibt sich eine Übersicht über die meßbaren Dysmorphien, mit der man die Meßwerte von Patienten vergleichen kann.

Abb. 45: PHOTOMETRIEPROFIL DES WILLIAMS-BEUREN-SYNDROMS



5.3.2 Der Merkmalskatalog des Williams-Beuren-Syndroms

Für den Merkmalskatalog des Williams-Beuren-Syndroms wurde eine Liste der beschriebenen Merkmale und ihrer Häufigkeiten aufgestellt. In diese Liste wurden auch die klinischen Daten und die Dysmorphien der Körperregionen sowie die Organfehlbildungen aufgenommen. Merkmale, für die keine Häufigkeit angegeben werden kann, wurden unterteilt in solche, die in mehreren Publikationen als häufig bezeichnet werden, und solche, die nur bei einzelnen Patienten festgestellt wurden. Mindestens mußte ein Merkmal jedoch von zwei verschiedenen Autoren bei je einem Patienten beschrieben worden sein, um in den Merkmalskatalog aufgenommen zu werden.

MERKMALSKATALOG DES WILLIAMS-BEUREN-SYNDROMS

A) Merkmale mit Häufigkeitsangaben

1. klinische Merkmale

geringes Geburtsgewicht	30 %
Herzgeräusch	90 %
schlechtes Gedeihen (1)	77 %
Hypercalcämie	30 %
Minderwuchs	75 %
leichtes Untergewicht	67 %
retardierte Entwicklung	88 %

2. Craniofacies

leichte Mikrocephalie	67 %
großflächige Stirn	17 %
dicke Backen	46 %
kräftige Unterlidfalte	21 %

(1) Trinkschwäche, Anorexie, Erbrechen, Obstipation

Augenregion

Weichteilverdickungen lateral über dem Oberlid	75 %
Weichteilverdickungen unter dem Unterlid	27 %
weiter Interkanthalabstand	23 %
breite Lidspalten	40 %
Mongolenfalte	39 %
Abweichung der Lidspalten- achsenstellung	36 %
medial diffus verbreiterte Augenbrauen	25 %
spärliche Augenbrauen	39 %
lateral abfallende Augenbrauen	29 %
Strabismus convergens	52 %

Nasenregion

eingesunkene Nasenwurzel	23 %
breite Nasenwurzel	35 %
kurzer Nasenrücken	22 %
breiter Nasenrücken	32 %
kugelige Nasenspitze	73 %
evertierte Nasenbodenebene	25 %
antevertierte Nasenlöcher	63 %
großer Nasenflügelabstand	54 %
tiefer Nasenflügelansatz	36 %

Mundregion

prominente Integumental- oberlippe	17 %
lange Integumentaloberlippe	24 %
verstrichene Philtrumsäulen	72 %
divergentes Philtrum	17 %
Schleimhautoberlippe ohne Philtrumeinschnitt	68 %
bogenförmige Schleimhaut- oberlippe	82 %

evertierte Schleimhautoberlippe	53 %
evertierte Schleimhautunterlippe	79 %
herabhängende Schleimhaut- unterlippe	45 %
breite Mundspalte	41 %
offen gehaltene, asymmetrische Mundspalte	23 %
kleines Kinn	14 %

Ohrenregion

abstehende Ohren	42 %
breite Ohren	44 %
hypoplastischer Antitragus	44 %

3. Körperregionen

Leisten- und Nabelhernien	20 %
Wirbelsäulenfehlhaltungen	14 %

4. Organsysteme

supravalvuläre Aortenstenose	52 %
periphere Pulmonalstenosen	14 %
hypoplastische Aorta	9 %

B) Typische Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms ohne Häufigkeitsangaben

guter Sprachgebrauch
 "clowneskes" Wesen
 Muskelhypotonie
 Hyperreflexie
 neurologische Dysfunktion (2)
 andere intra- und extracardiale Fehlbildungen
 des Herz-Kreislaufsystems
 Nierenfunktionsstörungen
 sternförmiges Irismuster

(2) schlechte Feinmotorik, leichte Ataxie

pigmentarme Iris
Zahnanomalien (3)
rauhe, blecherne Stimme
Trichterbrust
Klinodaktylie V
Hallux valgus

C) Seltene (fraglich typische) Merkmale des
Williams-Beuren-Syndroms

Osteosklerose
dissoziiertes Knochenalter
Leistenhoden
kleiner Penis
frühe Menarche
geschlängelte Netzhautgefäße
Linsentrübung
transiente Facialisparesen
Cyanose
Organverkalkungen
Hypercholesterinämie
Zeichen für vorzeitigen Verschuß
der Schädelnähte
häufige Infekte der oberen Luftwege
Blasendivertikel
Fußfehlstellungen
überstreckbare Gelenke
Cubitus varus
kräftige Kopfhare mit Wirbeln
hoher, schmaler Gaumen
langer, schmaler Hals
kleine Hände
angedeutete häutige Syndaktylie
hypoplastische Nägel

- (3) Mikrodontie, Schmelzhypoplasie, kleine Zahnwurzeln, fehlende
Zahnanlagen, Malokklusion, unregelmäßige Zahnstellung

5.4 Ergebnisse zur genetischen Beratungssituation beim Williams-Beuren-Syndrom

5.4.1 Die Prognose für das Kind

5.4.1.1 Lebenserwartung

Patienten, die eine manifeste Hypercylcämie haben, versterben oft schon im Kindesalter an einer Urämie im Rahmen einer Nephrocalcinose. Auch der plötzliche Tod an einer unerklärten Sepsis ist mehrmals beobachtet worden (34,64,103). Es gibt jedoch auch vereinzelt Berichte über erwachsene Patienten, die eine Hypercalcämie durchgemacht haben (65,102). Der älteste Patient, über den berichtet ist, verstarb mit 42 Jahren (65). Bei der Obduktion wurde neben vielen Calciumablagerungen in den inneren Organen ein Pankreaskarzinom gefunden. Ein weiterer für die Lebenserwartung prognostisch wichtiger Faktor ist der Schweregrad der kardiovaskulären Fehlbildungen. Nach Beuren (66) erreichen nur zwei Drittel der Patienten mit supraavalvulärer Aortenstenose das Erwachsenenalter. Entscheidend ist dabei, ob die Fehlbildung operativ angegangen werden kann, was bei einer generellen Hypoplasie der Aorta oder multiplen peripheren Pulmonalstenosen nicht möglich ist.

5.4.1.2 Sozialisierung

Die Prognose für die Sozialisierung der Patienten ist vor allem vom Grad der geistigen Retardierung abhängig. Einige Patienten mit dem Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms haben eine normale Intelligenz, jedoch ist die überwiegende Mehrzahl der Patienten in ihrer geistigen Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Die geistige Behinderung liegt meist im Bereich der Debilität. Bei den

Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom ist zweierlei zu beachten: erstens die relative manuelle Ungeschicklichkeit, die sie im Vergleich mit anderen geistig Behinderten benachteiligt, und zweitens ihre gute verbale Ausdrucksfähigkeit und ihr zugewandtes Wesen, die sie beim ersten Eindruck oft intelligenter erscheinen lassen, als sie in Wirklichkeit sind. Es besteht also die Gefahr, daß man die Kinder überfordert.

Von unseren Patienten konnten die beiden älteren Kinder die Schule für Lernbehinderte besuchen.

5.4.2 Die Prognose für die betroffene Familie: Risiko der Wiederholung bei weiteren Nachkommen

5.4.2.1 Sporadische Fälle

Von den 134 Fällen aus 121 Familien, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, traten 106 Fälle sporadisch auf, d.h. es fand sich kein Hinweis auf eine genetische Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom in der Familie. Allerdings dürfte der eigentliche Prozentsatz an Fällen von Williams-Beuren-Syndrom, die sporadisch vorkommen, wesentlich höher sein. Dies hat folgende Gründe:

1. In dieser Arbeit wurde auf die Vollständigkeit von familiären Fällen besonders Wert gelegt.
2. Familiäre Fälle werden wesentlich eher publiziert als sporadische Fälle.

5.4.2.2 Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit genetischer Belastung für das Krankheitsbild

Neben den eigentlichen familiären Fällen (mehrere Patienten in einer Familie) wurde das Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit der isolierten supraavalvulären Aortenstenose (1,4,10,54,59) und in Familien zusammen mit der

leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie beobachtet (34,73).

Auch wurden in Familien, in denen die supra-
valvuläre Aortenstenose vererbt wird, bei einigen Familienmitgliedern Mikrosymptome des Williams-Beuren-Syndroms festgestellt (54,59).

Im folgenden werden als Grundlage für die spätere Diskussion alle Stammbäume aus der Literatur mit den dort dargelegten Fakten aufgeführt, die eine Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom aufzeigen. Die Photos der publizierten familiären Fälle werden abgebildet und beschrieben, um phänotypisch die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom überprüfen zu können (siehe auch 6.2).

Zur besseren Übersicht werden alle Stammbäume mit einheitlichen Symbolen dargestellt:

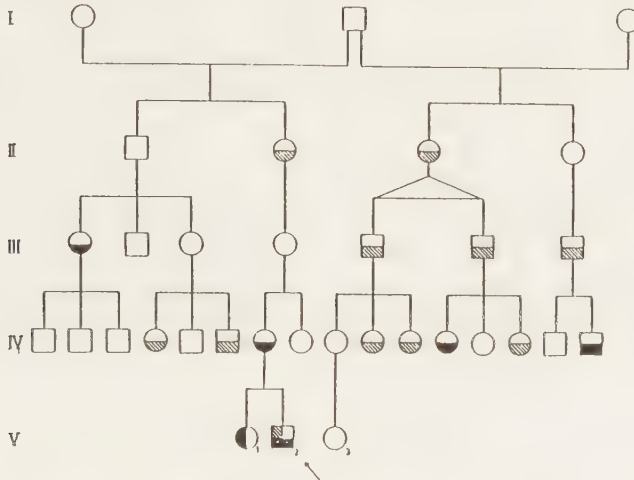
		Williams-Beuren-Syndrom
		supra- valvuläre Aortenstenose (SVAS)
		Hypercalcämie - leichte Form
		Mikrosymptome (Dysmorphien im Sinne des Syndroms)
		geistige Retardierung
		Verdacht auf Williams-Beuren-Syndrom
		Verdacht auf supra- valvuläre Aortenstenose (SVAS)
		Verdacht auf Hypercalcämie
		angedeutete Dysmorphien im Sinne des Syndroms

Die bisher publizierten Stammbäume, die eine genetische Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom erkennen lassen, können folgendermaßen gegliedert werden:

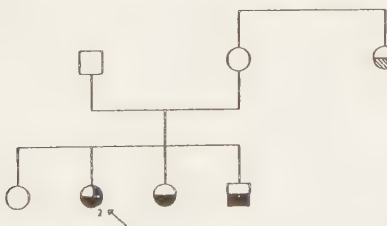
5.4.2.2.1 Familien mit der erblichen isolierten supra-valvulären Aortenstenose und Symptomen im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms

Bei seinen Untersuchungen an 128 Familien mit der isolierten supravalvulären Aortenstenose fand Grimm in einigen Familien "Mischformen" des Williams-Beuren-Syndroms. Er versteht darunter Personen, die eine tiefe Stimme, ein verstrichenes Philtrum oder Zahnstellungsanomalien aufweisen. In fünf der untersuchten Familien lagen Dysmorphien oder geistige Retardierung vor, ohne daß das Vollbild des Williams-Beuren-Syndroms beobachtet wurde.

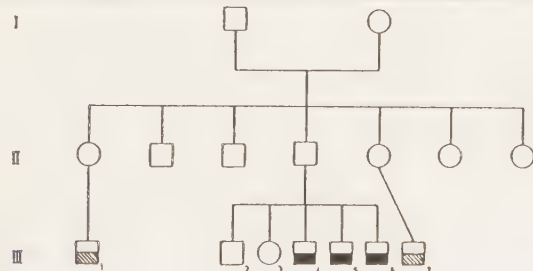
Abb. 46 S. 127: Stammbäume von Familien mit supra-valvulärer Aortenstenose (SVAS) und "Mikrostigmata" des Williams-Beuren-Syndroms



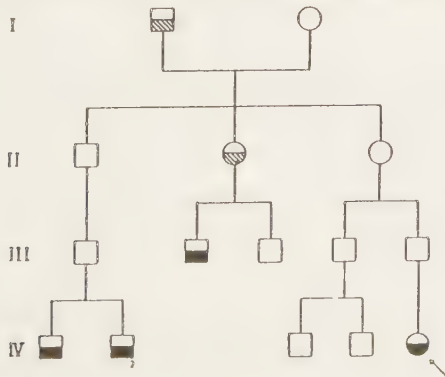
Grimm 12: V 2 tiefe Stimme, angedeutete Dysmorphien



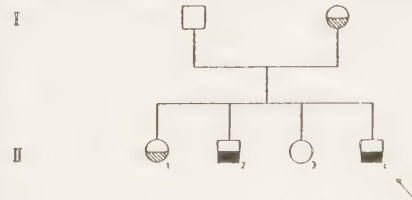
Grimm 6: II 2 geistige Retardierung



Grimm 9: III 4 und III 6: tiefe Stimme



Grimm 10: IV 2 tiefe Stimme



Grimm 8: II 4 tiefe Stimme

5.4.2.2.2 Familien mit erblicher isolierter supralvalvulärer Aortenstenose und Fällen von Williams-Beuren-Syndrom

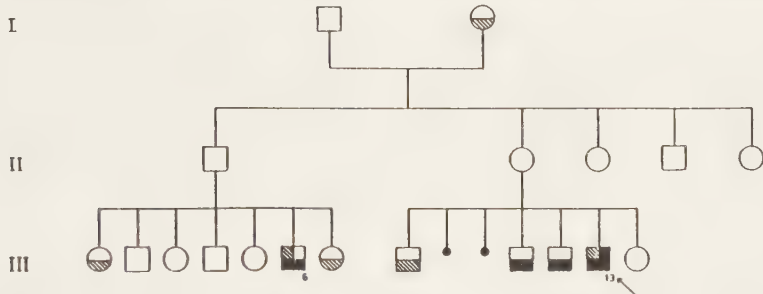
Neunmal kamen Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit der erblichen supralvalvulären Aortenstenose vor. In zwei Familien traten außerdem Dysmorphien bei sonst unauffälligen Personen auf (Hammerer, Grimm 2, siehe S. 129, 132).

Abb. 47 S. 129 und

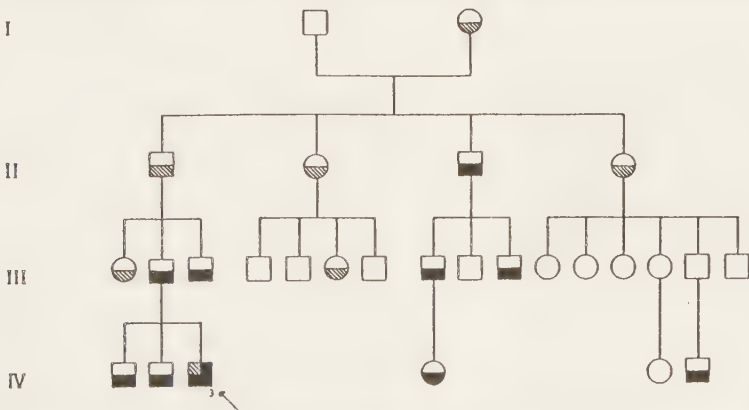
Abb. 48 S. 130 : Familien mit erblicher SVAS und Fällen von Williams-Beuren-Syndrom (keine Bilder von den betroffenen Patienten publiziert; sehr spärliche Angaben über das Aussehen der Patienten v.a. beim Stammbaum Morrison - s.a. Zitat der ganzen Literaturstelle)

Abb. 49 S. 131: Geschwisterschaften von Kindern mit SVAS und Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom. In einem Fall (Antia) liegt keine geistige Retardierung vor.

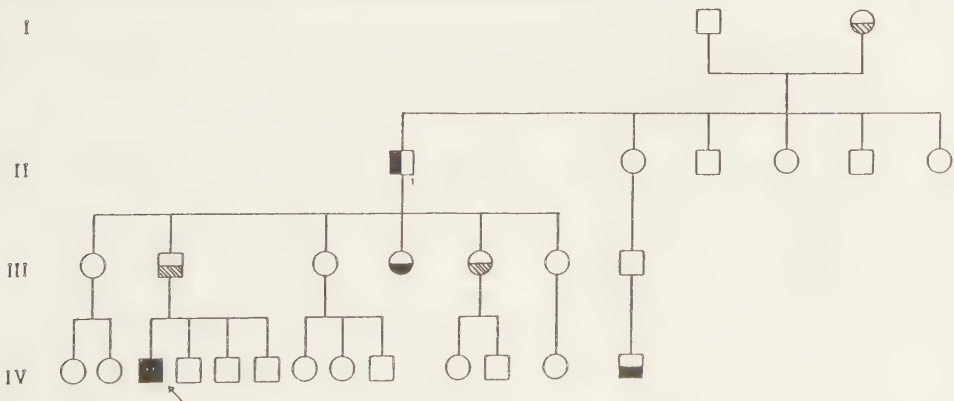
Abb. 50 S. 132: SVAS, Dysmorphien und ein Fall von Williams-Beuren-Syndrom in einer Familie



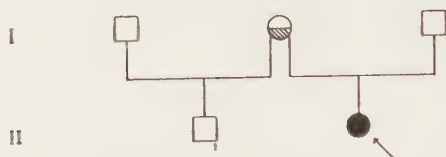
Grimm 7: III 6 tiefe Stimme, angedeutete Dysmorphien SVAS
 III 13 geistige Retardierung, angedeutete Dysmorphien SVAS



Grimm 11: IV 3 geistige Retardierung, angedeutete Dysmorphien, SVAS

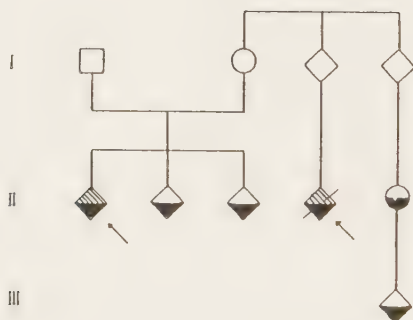


Grimm 2: II 1 "Mikrosymptome", keine näheren Angaben



II 1: ISTA, Arterienstenosen
keine weiteren Angaben

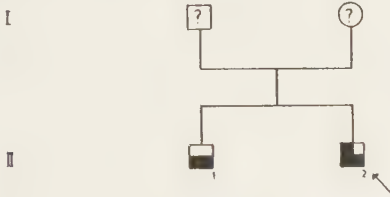
Grimm 5 (54)



Morrison (88)

Zitat: "A family pedigree of SVAS is reported. This family includes (1) three sibs with physical findings, cardiac catheterisation and angiographic evidence of SVAS, one of whom also had the physical features of hypercalcaemia. (2) maternal cousin with SVAS and hypercalcaemia facies who died at age 16. (3) One maternal cousin who underwent surgical correction of her lesion in 1956 (4) a child of the latter patient with SVAS."

Die Begriffe "physical features of hypercalcaemia" und "hypercalcaemia facies" sind nicht näher definiert.



Antia (1)

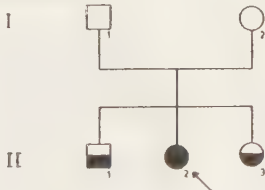
I 1 und 2: keine Aussagen

II 1: geistig und körperlich normal entwickelt
unauffälliges Aussehen, SVAS

II 2: geistig und körperlich normal entwickelt
auffallendes Aussehen (siehe Photo)



II 2



Beuren (10)

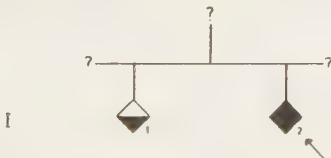
I 1 und I 2: gesund

II 1 und II 3: geistig und körperlich normal entwickelt,
unauffälliges Aussehen, SVAS

II 2: geistige und körperliche Entwicklung retardiert,
auffallendes Aussehen (siehe Photo), SVAS



II 2



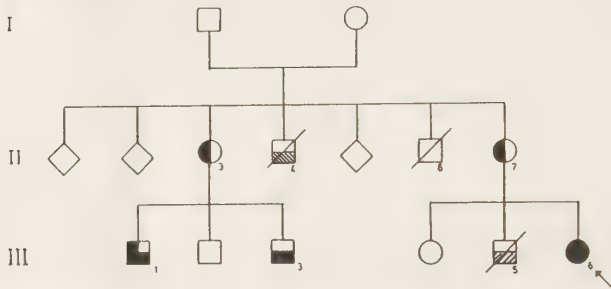
Batres (4)

I 1: geistig und körperlich normal entwickelt,
SVAS

I 2: geistige Entwicklung retardiert, SVAS,
auffallendes Aussehen (siehe Photo)



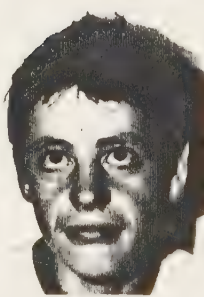
I 2



Hammerer (59)



II 3



III 1



III 3



III 6

II 3, II 7: Dysmorphien im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms (Photo zeigt II 3): diffuse Augenbrauen, wenig modellierte Oberlippe, plumpe Nase, bei II 3 Diasthema, bei II 7 Rotationsanomalien der unteren Schneidezähne

II 4: Verstarb mit 19 Jahren plötzlich bei der Arbeit

II 6: Verstarb nach Magenoperation

III 1: SVAS, PPS *, geistig normal entwickelt, Dysmorphien: diffuse Augenbrauen, wenig modellierte Oberlippe, plumpe Nase, Diasthema

III 3: (siehe Photo) SVAS, PPS, unauffälliges Aussehen

III 5: Verstarb mit 4 Wochen an Herzfehler

III 6: geistige Entwicklung retardiert, Minderwuchs, SVAS, PPS, "Koboldsgesicht" (siehe Photo)

* PPS = periphere Pulmonalstenosen

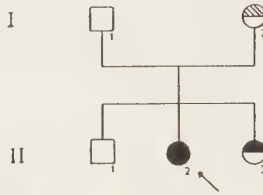
5.4.2.2.3 Familien mit der leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie und Fällen von Williams-Beuren-Syndrom

In der Literatur finden sich drei Familien mit der leichten Form der Hypercalcämie, bei denen Fälle von Williams-Beuren-Syndrom aufgetreten sind. Untersuchungen über Dysmorphien in Hypercalcämie-Familien liegen nicht vor.

In einer Familie (Méhes) ist die Hypercalcämie zusammen mit einer geistigen Retardierung vom Vater an beide Kinder vererbt worden. Bei einem dieser Kinder liegt ein Williams-Beuren-Syndrom vor.

Abb. 51 S. 134 : Familie mit der leichten Form der Hypercalcämie und einem Fall von Williams-Beuren-Syndrom

Abb. 52 S. 135 : Familien mit der leichten Form der Hypercalcämie und geistiger Retardierung bzw. Williams-Beuren-Syndrom. Sehr spärliche Angaben bei einer Familie (Kenny)



Ehrhardt (34)



I 1



I 2



II 1



II 2



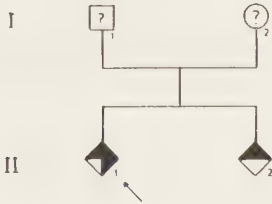
II 3

I 1 und II 1: gesund

I 2: Reagiert auf Vitamin-D-Belastung mit Symptomen der Hypercalcämie und psychischer Alteration (sehr nervös)

II 2: geistige Entwicklung retardiert, typische Verhaltensweisen des Williams-Beuren-Syndroms (guter Sprachgebrauch, kooperativ), auffallendes Aussehen (siehe Photo)

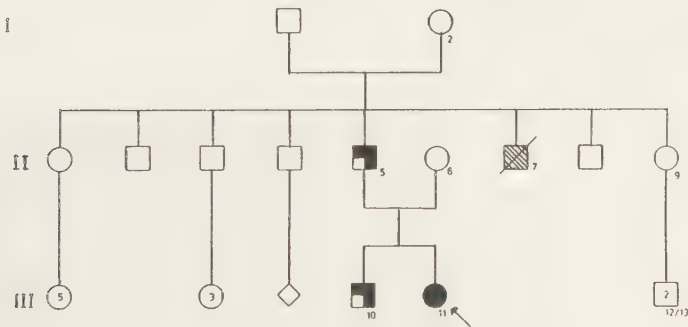
II 3: geistige und körperliche Entwicklung normal, Hypercalcämie (seit 3. Lebensmonat mit Diät behandelt), unauffälliges Aussehen (siehe Photo)



Kenny (73)

II 1: geistige Entwicklung retardiert, keine Aussagen über Aussehen, Herzfehler

II 2: geistig und körperlich normal entwickelt,



III 11

Méhes (83)

I 2: seit 35. Lebensjahr Therapie wegen vorzeitiger Arteriosklerose

II 5: leicht geistig retardiert, viele Ca-Oxalatkristalle im Urinsediment, Ca-Ablagerungen in der Linse und Kornea, Ca-Spiegel im Blut: 11,9 mg%

II 6: gesund

II 7: schwaches, dystrophes Kind, infektanfällig, geistig und körperlich retardiert, Nierenerkrankung, "Verkalkung der Organe", mit 15 Jahren verstorben

II 9, III 12, III 13: gesund (untersucht)

III 10: körperlich und geistig retardiert, Hypercalcämie, Verkalkung der Linse und der Kornea, Netzhautgefäße stark geschlängelt, keine kardiovaskulären Fehlbildungen

III 11: geistige und körperliche Entwicklung retardiert, systolisches Herzgeräusch, Hypercalcämie, charakteristisches Gesicht (siehe Photo)

5.4.2.2.4 Familien mit Dysmorphien im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms und einem Fall des Syndroms

Neben den Stammbäumen unter 5.4.2.2.2 (Grimm 7,2, Hammer) trat das Williams-Beuren-Syndrom in weiteren drei Familien auf, in denen Dysmorphien im Sinne des Syndroms gefunden wurden. In diesen Familien wurden außer Dysmorphien keine Hinweise auf eine genetische Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom (supravalvuläre Aortenstenose, Hypercalcämie) gefunden.

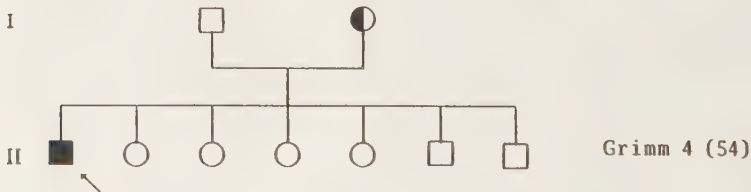
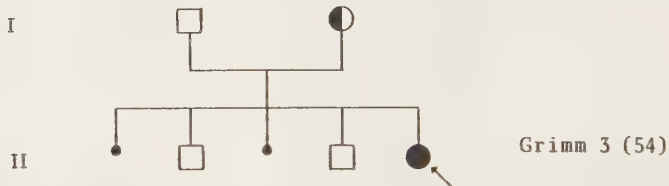
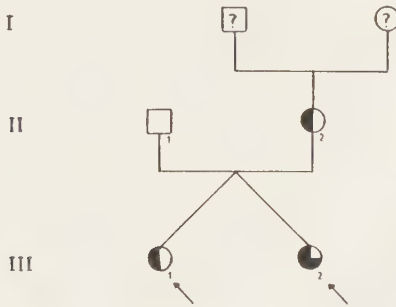


Abb. 53 : Stammbaum 3 und 4 bei Grimm. In den Familien wurden jeweils bei der Mutter eines Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom Dysmorphien (tiefe Stimme, verstrichenes Philtrum, Zahnstellungsanomalien) beobachtet.

Abb. 54 S. 137 : Familie mit Dysmorphien bei der Mutter und zweieiigen Zwillingen mit Williams-Beuren-Syndrom. Die Kinder sind nicht geistig retardiert.



II 2

Cortada (21)



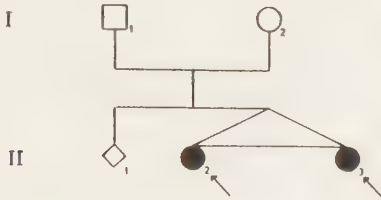
III 1 und III 2

- II 2: geistig und körperlich normal entwickelt, Mitralklappenprolaps, auffallender Phänotyp (siehe Photo), Trichterbrust, hypoplastische Nägel, Hallux valgus
- III 1: geistige Entwicklung normal, Minderwuchs, Pulmonalarterienstenosen, PPS, auffallender Phänotyp (siehe Photo), Trichterbrust, hypoplastische Nägel, Hallux valgus
- III 2: geistige Entwicklung normal, Minderwuchs, SVAS, auffallender Phänotyp (siehe Photo), Trichterbrust, hypoplastische Nägel, Hallux valgus

5.4.2.2.5 Mehrere Fälle von Williams-Beuren-Syndrom in
einer Familie ohne Belastung für Hypercalcämie
oder supravulvuläre Aortenstenose

Insgesamt sind sieben Familien in der Literatur behandelt, in denen mehr als ein Patient ein Williams-Beuren-Syndrom aufweist, ohne daß andere Familienmitglieder Symptome im Sinne des Syndroms tragen (supravulvuläre Aortenstenose, Hypercalcämie, Dysmorphien). Zweimal liegen allerdings Zwillingsgeburten vor. Davon ist einmal die Eineiigkeit der Zwillinge bewiesen (118), d.h. die Erkrankung der Zwillinge entspricht einem sporadischen Fall; einmal ist unklar, ob die Zwillinge eineiig oder zweieiig sind (91).

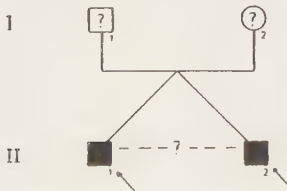
- Abb. 55 S. 139 : Zwillingsfälle von Williams-Beuren-Syndrom
Im Fall Page (94) ist unklar, ob Eineiigkeit
oder Zweieiigkeit vorliegt. Die Photos die-
ses Falles wurden wegen der schlechten Quali-
tät nicht beurteilt
- Abb. 36 S. 140 : Geschwisterfälle von Williams-Beuren-Syndrom
S. 141 : Zur weiteren Familienanamnese liegen jeweils
keine Aussagen vor; damit muß angenommen wer-
den, daß die Familie nicht untersucht wurde
- Abb. 57 S. 142 : Williams-Beuren-Syndrom bei zwei Halbbrüdern
- Abb. 58 S. 143 : Williams-Beuren-Syndrom bei zwei Kousinen 2.
Grades. Zur Familienanamnese sind keine Aus-
sagen gemacht



Wiltse (125)

I 1 und I 2: gesund

II 1 und II 2: Eineiigkeit durch Blutgruppenuntersuchungen bewiesen, Vollbild des Williams-Beuren-Syndroms bei beiden Mädchen



Page (94)

I 1 und I 2: keine Angaben

II 1: körperliche und geistige Entwicklung stark verzögert, schlechtes Gedeihen, SVAS, häufige Infekte, Leistenhernie, typisches Gesicht (siehe Photo)

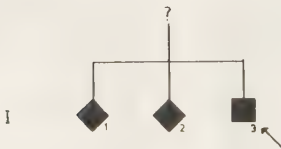
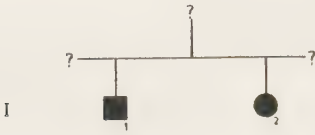
II 2: körperliche und geistige Entwicklung stark verzögert, schlechtes Gedeihen, V.a. Ventrikelseptumdefekt und Pulmonalstenose, häufige Infekte, Pyurie, Leistenhernie, typisches Gesicht (siehe Photo)

Die Photos wurden wegen der schlechten Qualität nicht analysiert

Kurlander (75)

I 1 und I 2: geistige Entwicklung retardiert,
Minderwuchs, Mikrocephalie, SVAS,
auffallendes Gesicht

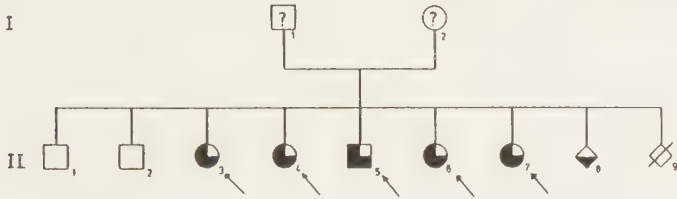
Keine weiteren Angaben
(Publikation über Röntgenbefunde bei SVAS)



Cornell (20)

I 1 und I 2: geistige Entwicklung retardiert, charakteristisches Gesicht,
eines der Geschwister hat eine SVAS, eines PPS
I 3: IQ 84, SVAS, Meningocele (operative Korrektur), beids. Klumpfuß,
charakteristisches Gesicht (siehe Photo)

Keine weiteren Angaben zur Familienanamnese



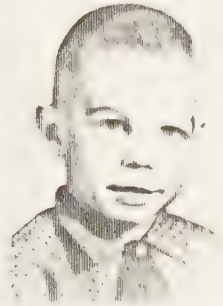
Lewis (78)



II 3



II 4



II 5

I 1 und I 2:
keine Angaben

II 1 und II 2:
gesund, kein Herzgeräusch
bekannt; nicht untersucht

II 8: Herzgeräusch, nor-
males Aussehen; nicht
untersucht

II 9: als Kind an Pneu-
monie verstorben

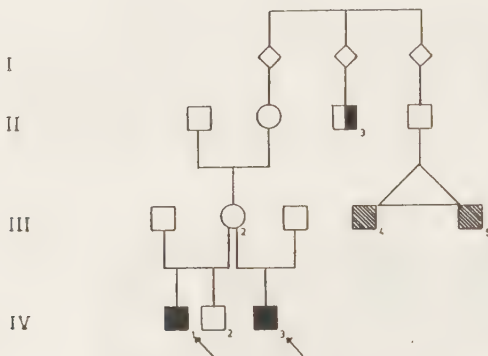
II 3 bis II 7:
alle körperlich und gei-
stig normal entwickelt;
asymptomatische SVAS, auf-
fallendes Aussehen (siehe
Photos)



II 6



II 7



IV 1



IV 3

Habedank (58)

II 3: geistig behindert

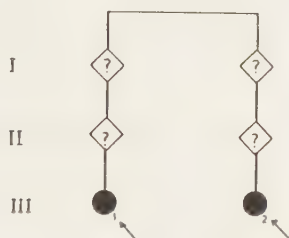
III 2: gesund, keine Familienähnlichkeit zu IV 1 und IV 3

III 4 und III 5: körperliche und geistige Entwicklung
stark verzögert

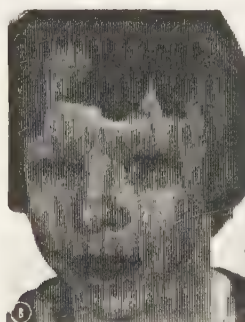
IV 1: psychomotorische Entwicklungsretardierung, Muskelhypotonie, Minderwuchs, SVAS, Hypertrichosis, Strabismus convergens, "clowneskes Wesen", metallisch raue Stimme, auffallendes Aussehen (siehe Photo), spitzer hoher Gaumen

IV 3: mit sechs Monaten altersentsprechend entwickelt, systolisches Herzgeräusch, Muskelhypotonie, Hypertrichosis, auffallendes Aussehen (siehe Photo), nach Angaben der Mutter starke Ähnlichkeit zu IV 1

White (121)



III 1



III 2

- III 1: körperliche und geistige Entwicklung retardiert (IQ 70, Minderwuchs, Gedeihstörungen), Mikrocephalie, kein Herzfehler, ungewöhnliche Persönlichkeit, leichte neurologische Dysfunktion, auffallendes Aussehen (siehe Photo)
- III 2: körperliche und geistige Entwicklung retardiert, kein Herzfehler, Mikrocephalie, Dolichocephalie, leichte neurologische Dysfunktion, auffallendes Aussehen (siehe Photo)

6. DISKUSSION

6.1 Diskussion der Phänotypdiagnostik

6.1.1 Allgemeine Problematik der Phänotypdiagnostik

Eine Phänotypdiagnostik bei nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndromen kann nur gestellt werden, wenn eine spezifische Musterkombination von Merkmalen das Syndrom so charakterisiert, daß es von anderen Krankheitsbildern abgegrenzt werden kann. Dabei kann ein letzter "Beweis", daß die Diagnose zutrifft, nicht gegeben werden, da die Ursache dieser Syndrome nicht bekannt und nicht nachweisbar ist. Dies unterscheidet die Diagnostik nicht-chromosomaler Dysmorphiesyndrome prinzipiell von der Diagnostik chromosomal bedingter Dysmorphiesyndrome, da bei diesen durch eine Chromosomenanalyse die Grundstörung nachgewiesen werden kann. Die Diagnostik von nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndromen mit unbekannter Ursache wird also immer ein Abwägen von Für und Wider sein. Dieses "Punkte-sammeln", ob die spezifische Merkmalskombination vorliegt, wurde von uns zu einem Syndromwert ausgebaut (siehe 6.1.3).

Eine weitere Problematik der Diagnostik besteht darin, daß nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome häufig als "Blickdiagnose" gestellt werden, also die Diagnostik aus einem rein subjektiven Abwägen von Ähnlichkeiten besteht. Wir versuchten dieses subjektive Element der Diagnostik zu umgehen, indem wir die Dysmorphiezeichen möglichst genau definierten und einheitliche Bezeichnungen für sie benutzten. Erst dann werden Beschreibungen von Patienten vergleichbar.

Allerdings bleibt ein Teil Subjektivität bestehen, da die Grenze zwischen normal und dysmorph für einzelne Merkmale fließend ist (z.B.: Wann ist eine Nasenspitze groß und kugelig, wann noch normal?). Hier ist es nötig,

ständig den Vergleich mit der Normalbevölkerung zu suchen. Dabei muß man feststellen, daß Dysmorphiezeichen stets auch in einer gewissen Häufigkeit bei Gesunden vorkommen (siehe Tab. 5). Dies muß in der Phänotypdiagnostik berücksichtigt werden.

Eine Fehlerquelle in der Beschreibung von Dysmorphie-syndromen liegt außerdem in der Auswertung von Photos. Bei der Beschreibung und Bewertung von Photos gilt es zu beachten, daß nur ein zweidimensionales Bild vorliegt, das den Ausdruck eines Augenblicks festhält. Die Ergebnisse einer Photoanalyse müssen also stets an der Beschreibung von Patienten relativiert werden. Die Photoanalyse ist jedoch sicher nützlich, um einen besseren Überblick über ein Syndrom zu erhalten und Merkmale zu dokumentieren.

6.1.2 Spezielle Problematik der Phänotypdiagnostik beim Williams-Beuren-Syndrom

Das Williams-Beuren-Syndrom kann - wie unter 5.4 dargelegt - sehr verschiedene Ausprägungen haben. Dadurch entsteht das Problem, ab welcher Ausprägung die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom gestellt werden kann und wann "nur" Symptome im Sinne des Syndroms vorliegen. Um wenige Symptome richtig einordnen zu können, ist es wichtig, die durchschnittliche Ausprägung des Syndroms bei Syndromträgern zu kennen (siehe 6.1.5).

Für das Williams-Beuren-Syndrom sind bisher oft die "Leitsymptome" - supravulvuläre Aortenstenose und Hypercalcämie - als notwendig und beweisend für die Diagnose angenommen worden. Andererseits wurde festgestellt, daß keines dieser Merkmale obligat bei allen Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom vorkommt. Es stellt sich also die Frage, welchen Stellenwert in der Syndromdiagnostik diese Merkmale einnehmen.

Tabelle 5

Dysmorphiezeichen im Sinne des Williams-Beuren-Syndroms in ihrer Häufigkeit bei 100 unausgelesenen Kindern der süddeutschen Normalbevölkerung

<u>Augenregion</u>	%	
weiter Augenabstand	3	x
Mongolenfalte	10	
breite Lidspalten	3	x
Weichteilverdickungen über dem Oberlid	1	
auffälliges Irismuster	1	
spärliche Augenbrauen	2	
medial diffuse Augenbrauen	9	
lateral abfallende Augenbrauen	-	

Nasenregion

eingesunkene Nasenwurzel	3	x
breite Nasenwurzel	11	
kurzer Nasenrücken	3	x
breiter Nasenrücken	3	
breite Nasenspitze	17	
großer Nasenflügelabstand	3	x
evertierte Nasenbodenebene	3	x
evertierte Nasenlöcher	5	

Mundregion

prominente Integumentaloberlippe	3	x
langer Nasolabialabstand	3	x
divergierendes Philtrum	12	
verstrichene Philtrumsäulen	4	
nach vorne geneigte Integumentaloberlippe	3	x
breite Mundspalte	3	x
asymmetrische Mundspalte	-	
evertierte Schleimhautoberlippe	-	
fehlender Philtrumeinschnitt	1	
evertierte Schleimhautunterlippe	9	
Mikrogenie	3	x

Ohrregion

breite Ohren	3	x
abstehende Ohren	9	
hypoplastischer Antitragus	15	

x = Nach der Definition des anthropometrischen Normalbereichs

HAUFIGKEIT VON DYSMORPHIEZEICHEN IN EINEM KOLLEKTIV VON 100 PATIENTEN MIT DYSMORPHIESYNDROMEN

	Prozent		Prozent
<u>hoher Gaumen</u>	51	gewinkelter Helixrand	16
Brachydaktylie V	51	eng anliegende Nasenflügel	15
<u>breite Nasenwurzel</u>	49	<u>fehlender Philtrumeinschnitt</u>	15
<u>Mongolenfalte</u>	43	breites Crus superius anhelicis	15
<u>große Nasenspitze</u>	41	Trichterbrust	15
<u>Microcephalie</u>	39	Klinodaktylie der Zehen	15
<u>verstrichene Philtrumsaulen</u>	36	<u>vorgewölbte Stirn</u>	14
Sandalenfurche	35	<u>mongoloide Lidspaltenachsenstellung</u>	14
<u>großer Nasenflügelabstand</u>	34	<u>eingesunkene Nasenwurzel</u>	14
invertierte Schleimhautoberlippe	33	dickwandige Nasenflügel	14
breite Ohren	33	maxilläre Prognathie	14
breiter Helixrand	32	Hypertrichosis	14
breite Scapha	31	Adipositas	14
<u>weiter Interkanthalabstand</u>	30	Pes planus	14
<u>prominente Integumentaloberlippe</u>	29	hypoplastische Zehennagel	14
<u>mandibuläre Retrognathie</u>	29	tiefer Stirnhaarsatz	13
kurzer Hals	29	schmale Schlafen	13
kleine Hände	28	asymmetrische Schlafen	13
<u>schmaler Gaumen</u>	28	lateral diffuse Augenbrauen	13
<u>medial diffuse Augenbrauen</u>	27	<u>breites Philtrum</u>	13
<u>hohe Stirn</u>	26	<u>Mikrodontie</u>	13
<u>evertierte Schleimhautunterlippe</u>	26	kleine Cyma	13
Zygodaktylie der Zehen	26	<u>hypoplastischer Antitragus</u>	13
Dolichocephalie	25	breite incisura intertragica	13
<u>antimongoloide Lidspaltenachsenstellung</u>	25	eingeschränkte Hörfähigkeit	13
lateral zurückweichender Stirnhaarsatz	24	<u>Skoliose</u>	13
<u>Klinodaktylie V</u>	24	kleine Füße	13
Brachycephalie	23	niedrige Stirn	12
Hydrocephalus/Ventrikelerweiterung	23	<u>breite Lidspalten</u>	12
tiefliegende Bulbi	23	<u>evertierte Nasenbodenebene</u>	12
<u>Herzfehler</u>	23	<u>divergierendes Philtrum</u>	12
Strabismus	22	invertierte Schleimhautunterlippe	12
<u>abstehende Ohren</u>	22	gewinkelter Corpus anhelicis	12
lange Helixwurzel	22	breiter Antitragus	12
sacrales Grübchen	22	hypoplastischer Lobulus	12
schmaler Helixrand	21	Grübchen am Lobulus	12
<u>überstreckbare Gelenke</u>	21	Wirbelanomalien	12
schmale Stirn	20	<u>Nabelhernie</u>	12
tiefsitzende Daumen	20	prominente Schlafen	11
Darwinhöcker	19	rundes Gesicht	11
weiter Mamillenabstand	19	Ptoxis	11
<u>Weichteilwulste über den Oberlidern</u>	18	<u>spärliche Augenbrauen</u>	11
kurzer Nasenrücken	18	<u>abgeflachte Nasenspitze</u>	11
<u>langer Nasolabialabstand</u>	18	<u>langer Nasolabialabstand</u>	11
kurze Integumentalunterlippe	18	tiefsitzende Ohren	11
breite Zehen	18	hypoplastisches Corpus anhelicis	11
Weichteilwulst über der Glabella	17	tiefe Concha	11
lange Wimpern	17	<u>Leistenhoden</u>	11
nach hinten gezogenes Corpus anhelicis	17	überstreckbare Gelenke	11
konisch zulaufende Finger	17	prominente Sutura metopica	10
abgeflachtes Hinterhaupt	16	prominentes Hinterhaupt	10
<u>volle Backen</u>	16	<u>Naevusflammeus im Gesicht</u>	10
prominente Nasenwurzel	16	Hypertrichosis	10
<u>breiter Nasenrücken</u>	16	<u>unregelmäßige Zahnstellung</u>	10
<u>stark geschwungener unt. Nasenfl.rand</u>	16	<u>Schmelzdefekte der Zähne</u>	10
tief ansetzendes Septum	16	breite Helixwurzel	10
retrahierte Schleimhautunterlippe	16	Hodenhochstand	10
<u>mandibuläre Mikrognathie</u>	16	unregelmäßiger Zehansatz	10

wiesen auch unsere vier Patienten relativ wenige Dysmorphien mit wenig Übereinstimmung an Stamm und Extremitäten auf. Zweitens sind unter den Gesichtsdysmorphien relativ viele "unspezifische" Merkmale, d.h. auch häufig bei anderen Dysmorphiesyndromen und bei Gesunden vorkommende Dysmorphien (siehe Tab. 5 und Tab. 6), (108). Es bleibt also zu diskutieren, ob sich der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms so gut charakterisieren läßt, daß es als nicht-chromosomal bedingtes Dysmorphiesyndrom eine Einheit bildet, ohne daß die Leitsymptome entscheidend für die Diagnose sind.

Um diese Problematik zu diskutieren, sollen die Diagnosen unserer vier Patienten anhand von Merkmalskatalog und Photometrieprofil überprüft werden.

6.1.3 Syndromwert des Williams-Beuren-Syndroms

Um die rasche Überprüfung der Diagnose bzw. der Einheit des Phänotyps zu ermöglichen, entwickelten wir anhand der Daten von 115 Patienten der Literatur einen "Syndromwert", der als Diskussionsgrundlage für die Diagnosen von eigenen und Literaturpatienten dienen soll.

Berücksichtigt wurden die Merkmale mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % in diesem Kollektiv. Jedes Merkmal erhält einen Zahlenwert entsprechend der Häufigkeit unter den 115 Patienten (Beispiel: hängende Unterlippe - Häufigkeit 86 % - Zahlenwert 86). Wir erhielten einen maximalen Syndromwert (Idealwert) von 1520. Die Werte für die Patienten werden in Prozent von diesem Wert errechnet. Bewußt wurden die klinischen Merkmale mit insgesamt 336 Punkten relativ zu den craniofacialen Dysmorphien (1148 Punkte) unterbewertet, um zu prüfen, ob anhand des Gesichts eine Einheit der Patienten feststellbar ist.

Der Syndromwert wird zunächst auf unsere vier Patienten angewandt und mit den Ergebnissen der Phänotypdiagnostik

(Merkmalskatalog) verglichen. Dabei wird überprüft, ob die Ergebnisse der beiden diagnostischen Möglichkeiten übereinstimmen.

Auch die Patienten der Literatur, bei denen Photos analysiert wurden, werden anhand des Syndromwertes in ihrer Diagnose überprüft und diskutiert (siehe 6.1.5).

Um die Möglichkeit einer Diagnosestellung mit Hilfe des Syndromwertes zu diskutieren, wird dieser Wert auf Patienten der genetischen Beratungsstelle angewandt, die zum Teil chromosomale Aberrationen aufweisen, zum Teil anderen nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndromen zugeordnet werden konnten und bei denen z.T. das Williams-Beuren-Syndrom differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wurde (siehe 6.1.6).

6.1.4 Diskussion der Diagnose "Williams-Beuren-Syndrom" bei den vier in der genetischen Beratungsstelle untersuchten Patienten

6.1.4.1 Fall 1: S.K.



a) Merkmalskatalog:

Die überwiegende Mehrzahl der bei S.K. beobachteten Dysmorphien gehört zu den typischen Merkmalen des Williams-Beuren-Syndroms. Es fehlen jedoch typische klinische Merkmale, auch die supraaortale Aortenstenose und die Hypercalcämie. Trotzdem fügt sich das gesamtklinische Bild mit niedrigem Geburtsgewicht, schlechtem Gedeihen, Herzgeräusch und typischer Persönlichkeit gut in das Syndrombild.

Insgesamt läßt sich S.K. also gut dem Williams-Beuren-Syndrom zuordnen, auch wenn keines der "Leitsymptome" vorhanden ist. Dieses Ergebnis wird von dem Williams-Beuren-Wert für S.K., der 64 % beträgt, bestätigt (Durchschnittswert siehe unter 6.1.5).

b) Photometrieprofil:

Alle Werte des Patienten (durch Sterne im Photometrieprofil des Williams-Beuren-Syndroms, s.a. 5.3.1.2, gekennzeichnet) liegen im Streubereich des Williams-Beuren-Syndroms. Die meßbaren Dysmorphien stimmen also in hohem Maße mit den syndromspezifischen überein.

PATIENT S.K.

vorhandene Merkmale

niedriges Geburtsgewicht
schlechtes Gedeihen (Trinkschwäche)
systolisches Herzgeräusch
psychomotorische Entwicklungsretardierung
Minderwuchs
Untergewicht
Mikrocephalie
clowneskes Wesen

hohe, prominente Stirn
volle, herabhängende Backen

etwas weiter Intercanthalabstand
Mongolenfalten
leicht antimongoloide Lidspaltenachsenstellung
periorbitale Weichteilverdickung
medial diffus verbreiterte Augenbrauen
pigmentarme Iris
Strabismus convergens

breite, eingesunkene Nasenwurzel
kurzer, breiter Nasenrücken
breite, kugelige Nasenspitze
lateral gerichtete Nasenlöcher

evertierte Nasenbodenebene
großer Nasenflügelabstand

prominente Integumentaloberlippe
breites Philtrum mit verstrichenen Philtrumsäulen
evertierte Schleimhautoberlippe ohne erkennbaren Philtrumeinschnitt
breite Mundspalte
offen gehaltener, asymmetrischer Mund
evertierte Schleimhautunterlippe
kleines Kinn

breite Ohren

fehlende Merkmale

Hypercalcämie
supravalvuläre Aortenstenose
periphere Pulmonalstenose
hypotone Muskulatur
neurologische Dysfunktion
Hyperreflexie
guter Sprachgebrauch

kräftige Unterlidfalte

spärliche Augenbrauen
lateral abfallende Augenbrauen
sternförmiges Irismuster

tiefer Nasenflügelansatz

bogenförmige Schleimhautoberlippe
lange Integumentaloberlippe
Zahnanomalien
rauhe, blecherne Stimme

abstehende Ohren
hypoplastischer Antitragus

Leisten- und Nabelhernien
Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

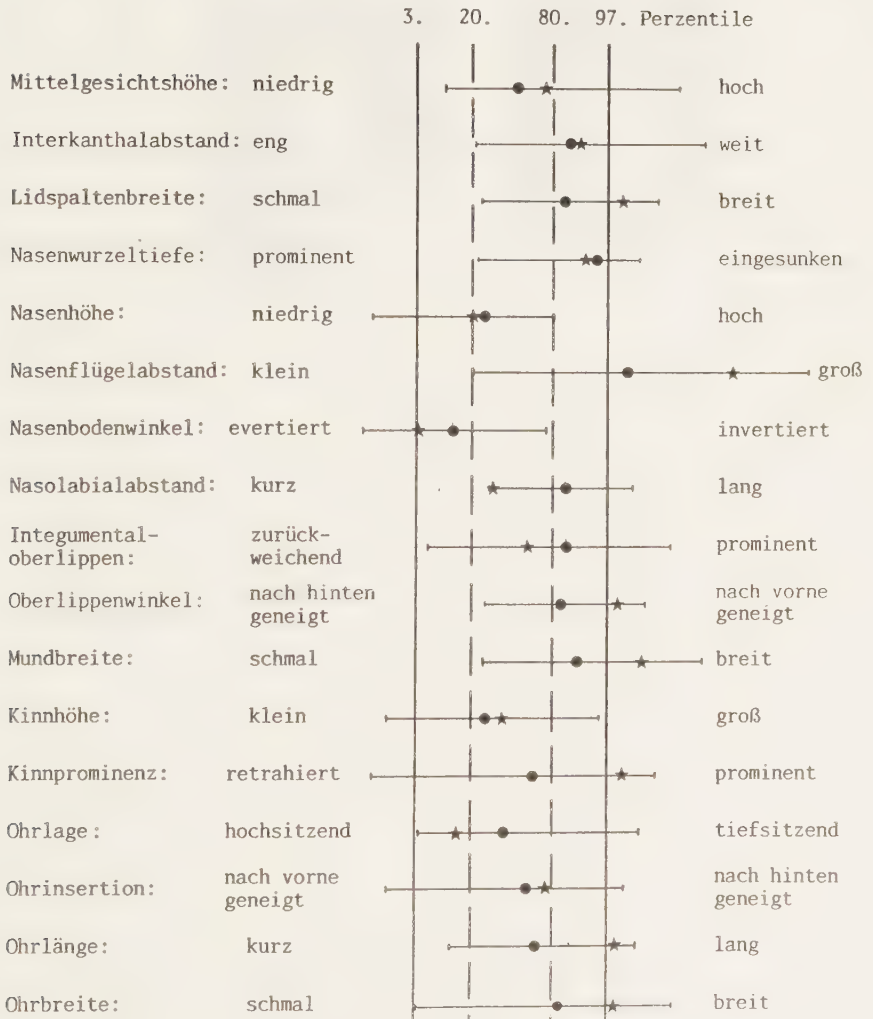
Unruhe
marmorierte Haut bei Erregung
Spreizhemmung

Einziehungen oberhalb der Supraorbitalbögen
kleiner Naevus flammeus am Nackenhaaransatz

ungleich modellierter Helixrand
ungleich breite Ohren
Crus superius breiter als crus inferius
tiefe Fossa triangularis

leicht prominente Ferse
Pes valgus et planus

Photometrieprofil des Patienten S.K.



6.1.4.2 Fall 2: T.R.



a) Merkmalskatalog:

In den klinischen Merkmalen zeigt T.R. eine hohe Übereinstimmung mit den syndromspezifischen Merkmalen. Auch ihr Aussehen ist als typisch zu bewerten - praktisch alle ihre Gesichtsdysmorphien lassen sich dem Williams-Beuren-Syndrom zuordnen, wenn auch einige syndromtypische Merkmale fehlen. Bei den zusätzlichen Merkmalen fällt auf, daß einige (mit x gekennzeichnet) zu den bisher selten beschriebenen Merkmalen des Syndroms gehören.

Auch das Krankheitsbild von T.R. kann also sehr gut dem Williams-Beuren-Syndrom zugeordnet werden. Errechnet man für sie den Syndromwert, so erhält man 915 Punkte = 58 %.

b) Photometrieprofil:

Insgesamt läßt sich eine gute Übereinstimmung mit den meßbaren Dysmorphien des Williams-Beuren-Syndroms (die Werte von T.R. sind durch Sterne dargestellt) feststellen. Allerdings weichen die Werte für die Nasenwurzeltiefe und den Nasenbodenwinkel vom Streubereich für Williams-Beuren-Syndrom-

Patienten ab. Die Patientin hat also in der Messung eine eher prominente Nasenwurzel (Diskrepanz zur Beschreibung) und einen normalen Nasenbodenwinkel, während für das Williams-Beuren-Syndrom eine eingesunkene Nasenwurzel und eine evertierte Nasenbodenebene typisch sind. Diese Merkmale kommen im Williams-Beuren-Syndrom in 23 bzw. 25 % vor. Ihr Fehlen spricht also nicht gegen die Diagnose.

Patientin T.R.

vorhandene Merkmale

Geringes Geburtsgewicht
schlechtes Gedeihen
systolisches Herzgeräusch
supravalvuläre Aortenstenose
psychomotorische Entwicklungsretardierung
Untergewicht
Mikrocephalie
hypotone Muskulatur
clowneskes Wesen

hohe, prominente Stirn
volle, herabhängende Backen

Weichteilverdickung über den Oberlidern
Mongolenfalten
lateral abfallende Augenbrauen
Strabismus convergens

eingesunkene Nasenwurzel
kugelige Nasenspitze
evertierte Nasenlöcher
großer Nasenflügelabstand

lange, prominente Integumental-
oberlippe
verstrichenes Philtrum
bogenförmige Schleimhautoberlippe
ohne erkennbaren Philtrumeinschnitt
offen gehaltener, asymmetrischer Mund
stark evertierte Schleimhautunterlippe
breite Mundspalte
kleines Kinn

Leistenhernien

fehlende Merkmale

Hypercalcämie
Minderwuchs (bei T. zw. 10. und 25. PZ)
periphere Pulmonalstenosen
guter Sprachgebrauch
Hyperreflexie
neurologische Dysfunktion

kräftige Unterlidfalte

weiter Interkanthalabstand
breite Lidspalten
Abweichung der Lidspaltenachsenstellung
medial diffus verbreiterte Augen-
brauen
pigmentarme Iris
sternförmiges Irismuster

breite Nasenwurzel
kurzer, breiter Nasenrücken
evertierte Nasenbodenebene
tiefer Nasenflügelansatz

breites Philtrum
rauhe, blecherne Stimme

Zahnanomalien

breite Ohren
abstehende Ohren
hypoplastischer Antitragus

zusätzliche Merkmale

geringe Geburtslänge
Zeichen für vorzeitigen Verschluss
der Schädelnähte x)

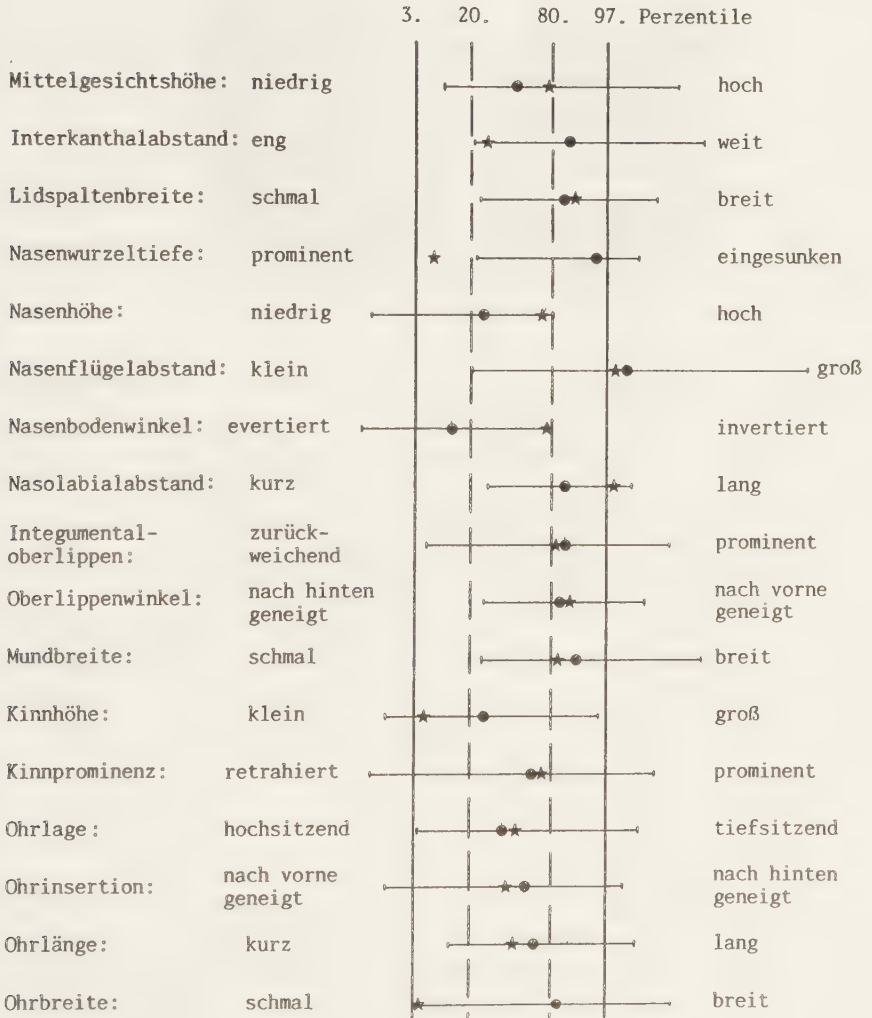
Stirn-Haarsansatz lateral
zurückweichend

hoher Gaumen x)

tiefes Cavum Conchae
prominentes Corpus antheticis
verbreitertes Crus superius
antheticis
hypoplastischer Lobulus
verbreiterter Antitragus
schmäler, langer Hals x)
überstreckbare Gelenke
konisch zulaufende Grundphalangen
Osteoskleroselinien an Metacarpa-
lia x)
zusätzliche Knochenanlage am Os
naviculare
retardiertes, dissoziiertes
Knochenalter x)
Klinodaktylie V x)
Hallux valgus x)
schlaffer Hautturgor

x) : seltene, bzw. fraglich
typische Merkmale des
Williams-Beuren-Syndroms

Photometrieprofil der Patientin T.R.



6.1.4.3 Fall 3: M.B.



a) Merkmalskatalog:

Sowohl bei den klinischen als auch bei den Phänotypmerkmalen sind bei M.B. sehr viele Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms vorhanden. Deshalb kann mit relativ großer Sicherheit die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom gestellt werden, auch wenn M.B. v.a. in der Mundregion einige untypische Merkmale, z.B. eine invertierte Schleimhautoberlippe, aufweist.

Auch M.B. kann also als typischer Patient für das Williams-Beuren-Syndrom gelten. Im Williams-Beuren-Syndromwert erreicht er eine Punktzahl von 793 = 52 %. Der Wert spiegelt die Tatsache wider, daß einige Dysmorphien (mehr als bei den ersten beiden Patienten) fehlen.

b) Photometrieprofil:

Bis auf den Interkanthalabstand (M.B. enger, WBS weiter Interkanthalabstand) entsprechen alle meßbaren Dysmorphien in der Tendenz den für das Williams-Beuren-Syndrom typischen Abweichungen (die Werte von M.B. sind durch Sterne gekennzeichnet). Der Nasolabialabstand von M.B. ist sogar noch extremer verlängert als das in dem (allerdings kleinen) Kollektiv der Fall war.

PATIENT M.B.

vorhandene Merkmale

etwas geringes Geburtsgewicht
psychomotorische Entwicklungsretardierung
Minderwuchs
Untergewicht
supravalvuläre Aortenstenose
systolisches Herzgeräusch
Mikrocephalie
schlechtes Gedeihen (Trinkschwäche)
guter Sprachgebrauch
clowneskes Wesen

volle, herabhängende Backen
kräftige Unterlidfalte
Weichteilverdickungen periorbital
Mongolenfalte
medial diffus verbreiterte Augenbrauen

eingesunkene, breite Nasenwurzel
kurzer, breiter Nasenrücken
evertierte Nasenbodenebene
evertierte Nasenlöcher
großer Nasenflügelabstand
tiefer Nasenflügelansatz

maxilläre Prognathie
verlängerte, vorgewölbte Integumental-
oberlippe
verstrichenes Philtrum
offen gehaltener, asymmetrischer Mund
evertierte Schleimhautunterlippe
kleines Kinn

fehlende Merkmale

Hypercalcämie
periphere Pulmonalstenosen
hypotone Muskulatur
neurologische Dysfunktion
Hyperreflexie

hohe, prominente Stirn

weiter Intercanthalabstand
Strabismus convergens
sternförmiges Irismuster
breite Lidspalten
Abweichungen der Lidspaltenachse
spärliche Augenbrauen
lateral abfallende Augenbrauen
kugelige Nasenspitze

breite Mundspalte
breites Philtrum
evertierte, bogenförmige Schleimhaut-
oberlippe
rauhe, blecherne Stimme
Zahnanomalien (bei M. fraglich)

abstehende Ohren
breite Ohren
hypoplastischer Antitragus

Leistenhernien
Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

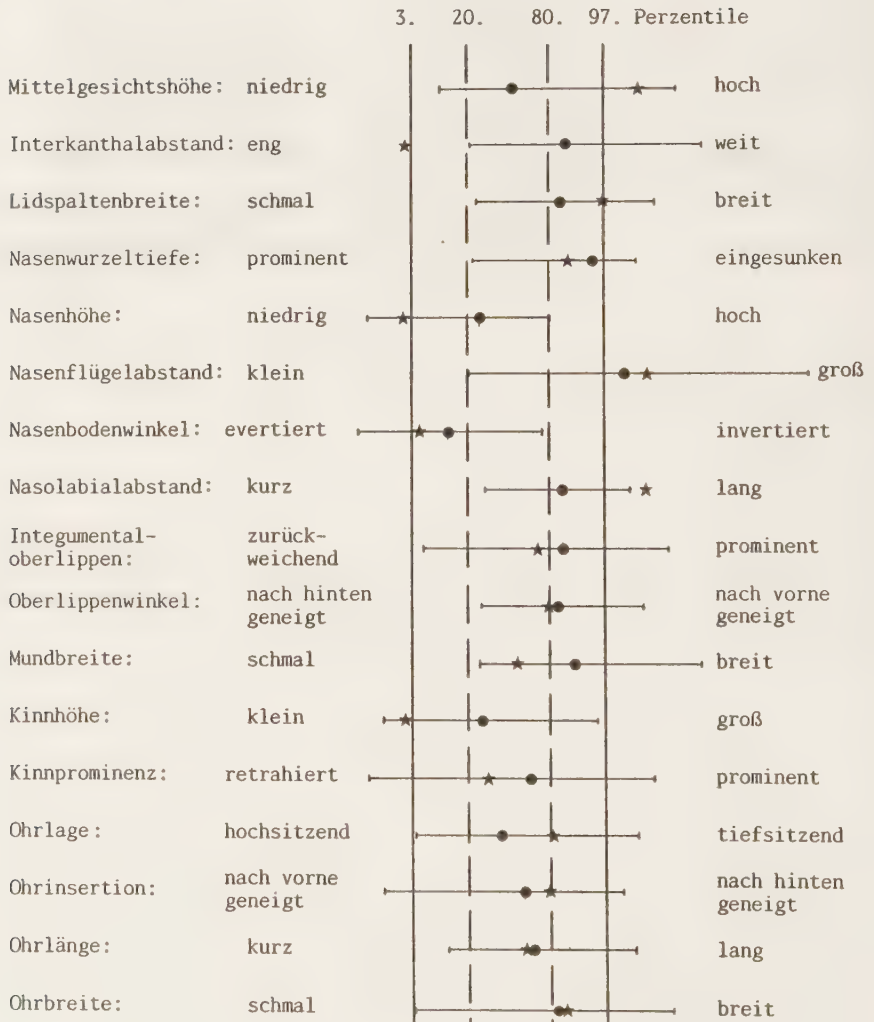
verdickte Schädelkalotte

enger Interkanthalabstand

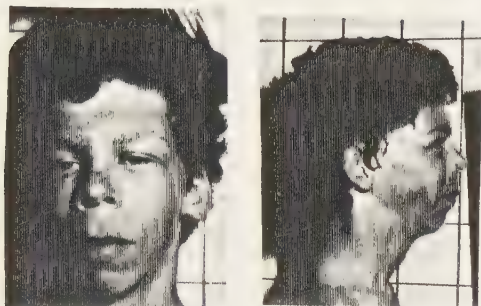
~~vorgeschobene Unterlippe~~
invertierte Schleimhautoberlippe
evertierte Integumentalunterlippe

kleiner Darwinhöcker re.
kurze, hoch verlaufende Helixwurzel
breites Crus superius, schmales
Crus inferius anhelicis
breite Fossa triangularis
tiefe Scapha
tiefes Cavum
kleines Grübchen vor li. Ohr
Trichterbrust x)
kurzes Sternum mit eng überein-
anderstehenden Rippen
langer Thorax, tiefsitzende Mamil-
len
retardiertes Knochenalter x)
konisch zulaufende Grundphalangen
proximal implantierte Daumen
Fibulardrehung der Großzehe
Knickfüße x)
Brachytelephalangie
Pseudoepiphyse Metatarsale I
mehrere Knochenkerne im Os cunei-
forme und naviculare
Hypertrichose

Photometrieprofil des Patienten M.B.



6.1.4.4 Fall 4: M.H.



a) Merkmalskatalog:

M.H. weist als einziger unserer Patienten sowohl die supravalvuläre Aortenstenose als auch die Hypercalcämie auf. Von den "Leitsymptomen" her betrachtet, besteht also kein Zweifel an der Diagnose Williams-Beuren-Syndrom. Auch die Phänotypanalyse zeigt eine deutliche Übereinstimmung der Merkmale von M.H. mit den syndromtypischen Dysmorphien. Allerdings fehlen bei M.H. mehr als bei den anderen Patienten Merkmale in den drei Gesichtsregionen. Bei den zusätzlichen Merkmalen finden sich etliche, bisher nur selten beschriebene Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms. Auch bei M.H. kann man die Diagnose mit relativ großer Sicherheit stellen. Der Syndromwert liegt mit 51 % (788 Punkte) nicht ganz so hoch, wie man beim Vorliegen beider "Leitsymptome" erwarten würde.

b) Photometrieprofil:

Die meßbaren Dysmorphien von M.H. (durch Sterne gekennzeichnet) liegen alle im Bereich des Williams-Beuren-Kollektivs. Die Nasenlänge ist extremer verkürzt als bei den bisher vermessenen Syndromträgern.

PATIENT M.H.

vorhandene Merkmale

Gedächtnisstörung
 psychomotorische Entwicklungsretardierung
 systolisches Herzgeräusch
 supralvalvuläre Aortenstenose
 Hypercalcämie
 Nierenfunktionsstörungen (verminderte Kreatininclearance, Diabetes insipidus renalis)
 Muskelhypotonie
 schlechte Feinmotorik
 guter Sprachgebrauch
 Körpergröße und -gewicht im unteren Normbereich (10. Perzentile)

antimongoloide Lidspaltenachsenstellung
 pigmentarme Iris mit sternförmigem Muster
 medial diffus verbreiterte Augenbrauen
 Weichteilverdickung oberhalb Augenlid
 Strabismus convergens
 kurzer Nasenrücken
 kugelige Nasenspitze
 antvertierte Nasenlöcher
 großer Nasenflügelabstand

lange, leicht prominente Integumental-
 oberlippe
 verstrichenes Philtrum
 kaum erkennbarer Philtrumeinschnitt
 in Schleimhautoberlippe
 evertierte Schleimhautunterlippe
 breite Mundspalte
 fliehendes Kinn
 Zahnstellungsanomalien, Mikrodontie,
 knospenförmige Molaren
 rauhe Stimme

abstehendes linkes Ohr

Leistenhernien

fehlende Merkmale

geringes Geburtsgewicht
 clowneskes Wesen
 Mikrocephalie
 Hyperreflexie
 Wirbelsäulenfehlhaltungen

großflächige Stirn
 dicke Backen
 kräftige Unterlidfalte

Weichteilverdickung unter Unterlid
 weiter Interkanthalabstand
 breite Lidspalten
 Mongolenfalte
 spärliche Augenbrauen
 lateral abfallende Augenbrauen
 breite, eingesunkene Nasenwurzel
 breiter Nasenrücken
 evertierte Nasenbodenebene
 tiefer Nasenflügelansatz

breites Philtrum
 bogenförmige Schleimhautoberlippe
 offen gehaltener, asymmetrischer Mund

breite Ohren
 hypoplastischer Antitragus

zusätzliche Merkmale

Asphyxie
 Cyanose
 Hypercholesterinämie x)

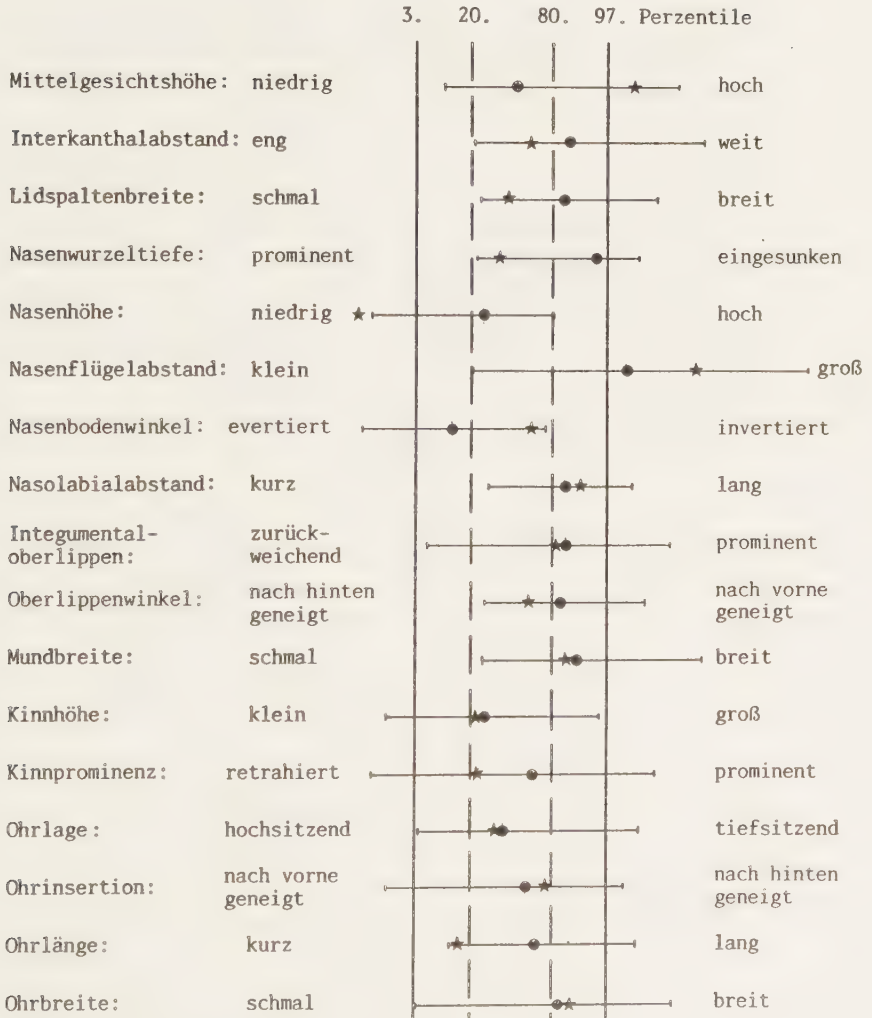
Makrocephalie (KU 97. Perzentile)
 dolichocephaler Schädel
 hypoplastische Stirnhöcker
 Stirnhaaransatz medial vorgezogen

leicht prominente Integumental-
 unterlippe
 schmaler, hoher Gaumen

kleine Ohren
 abnorme Verbreiterung des Helix-
 randes mit Verwachsung mit der
 Scapha
 breite Fossa triangularis
 vertikale Kerbe auf Lobulus
 angedeutete Trichterbrust x)
 Retentio testis rechts x)
 leichte Ulnardeviation der End-
 phalanx II und III
 Hallux valgus x)
 kurze Zehen
 Sandalenlücke
 retardiertes, dissoziiertes Kno-
 chenalter x)
 verminderter Hautturgor
 trockene, ekzematöse Haut

x) : seltene, bzw. fragliche Merk-
 male des WBS

Photometrieprofil des Patienten M.H.



6.1.4.5 Zusammenfassung

Alle vier Patienten konnten aufgrund der Phänotypanalyse dem Williams-Beuren-Syndrom zugeordnet werden. Die Syndromwerte stimmten mit dem klinischen Eindruck der Phänotypanalyse überein.

Drei unserer Patienten hatten eine supralvalvuläre Aortenstenose, der vierte auch den Hinweis auf einen Herzfehler. Es erhebt sich jedoch die Frage: Hätte man bei ihnen allein aufgrund des Phänotyps die Diagnose stellen können, wenn kein Hinweis auf die supralvalvuläre Aortenstenose bzw. einen Herzfehler vorhanden wäre? Diese Frage kann man mit "ja" beantworten. Dafür spricht, daß die Patienten in mehreren Bereichen große Übereinstimmung mit dem für das Williams-Beuren-Syndrom Typischen zeigen:

1. somatische Entwicklung: relativ kleine, zierliche
Kinder
Gedeihstörungen
2. psychische Entwicklung: Retardierung im Bereich der
Lernbehinderung
freundliches, pfiffiges Wesen
3. Craniofacies: Fast alle bei den Patienten vorliegenden
Dysmorphien lassen sich dem Williams-
Beuren-Syndrom zuordnen
4. Körperregionen: Es liegen nur wenige Dysmorphien der
Körperregionen vor. Dies ist ebenfalls
typisch für das Syndrom
5. Organsysteme: Es liegen keine für das Williams-Beuren-
Syndrom untypischen Organfehlbildungen
vor

Damit ist das gesamtklinische Bild der vier Patienten als charakteristisch für das Williams-Beuren-Syndrom zu bezeichnen.

6.1.5 Diskussion der Diagnose der Literaturpatienten

Bei jedem der 115 Literaturpatienten wurde der Syndromwert für das Williams-Beuren-Syndrom errechnet. Die Patienten sind nach den Ergebnissen des Syndromwertes geordnet. Dabei ist zu beobachten:

1. War ein Merkmal nicht zu beurteilen, so wurde es als nicht vorhanden gezählt. Dies hat besonders Einfluß bei Literaturfällen mit schlechten Abbildungen. Sie erreichten deshalb nur niedrigere Punktzahlen.
2. Patienten, bei denen keine Krankengeschichte publiziert ist, sind mit x gekennzeichnet (z.B. Beuren, Jones u.a.). Bei ihnen wurde nur der Phänotyp beurteilt, d.h. ihre Punktzahl wurde auf 1148 Punkte (Maximalwert für craniofaciale Dysmorphien) bezogen.

Liste der Literaturpatienten

1. Garcia (50)	1143	75 %
2. Jörgensen (66/4)	875	74 % x
3. Gellis (51/1)	848	72 % x
4. Black (11/3)	1081	71 %
5. Jörgensen (66/7)	834	70 % x
6. Goodman (53/2)	826	70 % x
7. Jörgensen (66/8)	811	69 % x
8. Jue (70/2)	1034	68 %
9. Zach (128/1)	1020	67 %
10. Jörgensen (66/12)	789	67 % x
11. Jörgensen (66/15)	783	66 % x
* 12. Beuren (10/1)	770	66 % x
13. Jones (67/2)	763	64 % x
14. Jörgensen (66/2)	763	64 % x
* 15. Batres (4)	740	64 % x
16. Williams (124/1)	964	63 %
17. Wiedemann (123/2)	945	62 %
18. Zach (128/2)	940	62 %

19. Goodman (53/6)	729	62 %	x
20. Beuren (7/1)	930	61 %	
21. Beuren (9/20)	717	61 %	x
22. Rashkind (103)	924	61 %	
23. Bongiovanni (15/1)	923	61 %	
24. Schlesinger (107/5)	917	60 %	
25. Kelly (72/1)	712	60 %	x
26. Hooft (61/1)	901	59 %	
27. Bongiovanni (15/2)	898	59 %	
28. Jörgensen (66/18)	701	59 %	x
29. Jörgensen (66/13)	695	59 %	x
30. Farrehi (37/1)	897	58 %	
31. Kelly (72/2)	882	58 %	
32. Jörgensen (66/3)	681	58 %	x
33. Dupont (29/2)	868	57 %	
34. Jörgensen (66/17)	673	57 %	x
35. Jörgensen (66/5)	669	57 %	x
36. Beuren (9/11)	848	56 %	
37. Jue (70/1)	847	56 %	
38. Farrehi (37/2)	847	56 %	
39. Black (11/2)	847	56 %	
40. Arnim (2/3)	845	56 %	
41. Vasquez (118)	844	56 %	
42. Bongiovanni (15/3)	843	56 %	
43. Goodman (53/3)	661	56 %	x
44. Gellis (51/2)	655	55 %	x
45. Williams (124/4)	840	55 %	
46. Black (11/4)	838	55 %	
47. Illig (64)	834	55 %	
48. Joseph (69/2)	832	55 %	
49. Black (11/1)	830	55 %	
50. Beuren (9/19)	650	55 %	x
51. Ottesen (93/2)	645	55 %	x
52. Kelly (72/3)	822	54 %	
* 53. Hammerer (59)	816	54 %	

54. Goodman (53/1)	643	54 %	x
55. Ottesen (93/1)	642	54 %	x
56. Goodman (53/4)	642	54 %	x
57. Williams (124/2)	812	53 %	
* 58. Ehrhardt (34)	811	53 %	
59. Dupont (29/1)	806	53 %	
60. Bliddal (14)	792	52 %	
61. Goodman (53/5)	621	52 %	x
62. Jörgensen (66/16)	613	52 %	x
63. Joseph (69/1)	782	51 %	
64. Wiedemann (123/1)	780	51 %	
65. Black (11/1)	773	51 %	
66. Jörgensen (66/11)	608	51 %	x
67. Jones (67/4)	592	50 %	x
68. Kelly (72/4)	742	49 %	
69. Jensen (65)	739	49 %	
70. Beuren (9/8)	576	49 %	x
71. Habedank (58/1)	734	48 %	
72. Hooft (61/1)	726	48 %	
73. Harris (60)	723	48 %	
74. Jörgensen (66/9)	564	48 %	x
75. Dupont (29/4)	712	47 %	
* 76. Wiltse (125/2)	709	47 %	
* 77. Méhes (83)	699	46 %	
78. Beuren (9/16)	540	46 %	
79. Eie (35)	685	45 %	
80. Beuren (7/2)	681	45 %	
* 81. Wiltse (125/1)	667	44 %	
82. Beuren (7/3)	666	44 %	
83. Dupont (29/2)	657	43 %	
* 84. Habedank (58/3)	657	43 %	
85. Schlesinger (107/1)	513	43 %	x
86. Jones (67/3)	500	42 %	x
87. Fanconi (36/1)	629	41 %	
* 88. Lewis (78/3)	627	41 %	

89.	Hoofdt (61/2)	622	41 ‰	
90.	Farrehi (37/1)	613	40 ‰	
91.	Beuren (9/23)	594	39 ‰	
92.	Beuren (9/15)	464	39 ‰	x
* 93.	Habedank (58/2)	583	38 ‰	
94.	Beuren (9/17)	560	37 ‰	
95.	Williams (124/3)	554	37 ‰	
* 96.	Antia (1)	435	37 ‰	x
97.	Jörgensen (66/10)	436	37 ‰	x
98.	Beuren (9/14)	442	37 ‰	x
99.	Beuren (7/4)	545	36 ‰	
100.	Beuren (9/7)	422	36 ‰	x
101.	Black (11/4)	414	35 ‰	x
* 102.	Cortada (21/1)	510	34 ‰	
* 103.	Cortada (21/2)	496	31 ‰	
104.	Ebeling (32/1)	453	30 ‰	
105.	Jörgensen (66/14)	357	30 ‰	x
* 106.	Cornell (20/1)	436	29 ‰	
107.	Beuren (9/12)	339	29 ‰	x
* 108.	Lewis (78/1)	414	27 ‰	
* 109.	White (121/2)	363	24 ‰	
* 110.	Lewis (78/5)	346	23 ‰	
* 111.	Cortada (21/3)	319	21 ‰	
* 112.	White (121/1)	307	20 ‰	
113.	Jörgensen (66/6)	205	17 ‰	x
* 114.	Lewis (78/4)	244	16 ‰	
* 115.	Lewis (78/2)	235	15 ‰	

* = familiäre Fälle

Abb. 60 zeigt die Verteilung der Syndromwerte bei den Literaturpatienten: Die Hauptgruppe der Patienten (66 Fälle) erreicht einen Syndromwert zwischen 45 und 65 Prozent des maximalen Syndromwertes; bei diesen Patienten und denen mit einer noch höheren Punktzahl liegt ein typisches Williams-Beuren-Syndrom vor. Für weitere 22 Patienten erhält man einen Syndromwert zwischen 35 und 45 Prozent; bei ihnen ist der Phänotyp nicht ganz so charakteristisch für das Williams-Beuren-Syndrom. Allerdings muß man bei dieser Beurteilung die jeweilige Bildqualität berücksichtigen. 87 % der Patienten haben also einen Syndromwert über 35 %. Nur 15 Patienten erreichen eine geringere Punktzahl. Zum Teil kann das durch die schlechte Qualität der Abbildungen in den Publikationen erklärt werden. Bei den übrigen Patienten muß angenommen werden, daß die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom nicht zutrifft. Auffallend ist dabei die Häufung von familiären Fällen in dieser Gruppe (durch * gekennzeichnet). Alle diese Patienten sind gut dokumentiert; man muß also bei ihnen die Diagnose in Frage stellen (siehe auch 6.2).

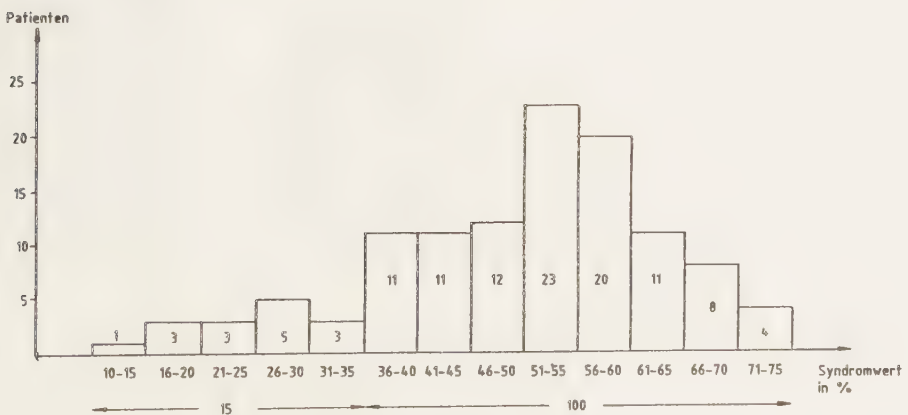


Abb. 60 : Verteilung der Patienten aus den Publikationen bei der Anwendung des Syndromwertes

6.1.6 Diskussion des Syndromwertes als eines diagnostischen Hilfsmittels bei Patienten der genetischen Beratungsstelle

Will man den Syndromwert bei selbstuntersuchten Patienten anwenden, muß man berücksichtigen, daß bei ihnen - im Gegensatz zu den Literaturfällen - alle Merkmale beurteilt werden können. Bei den Literaturpatienten konnten durchschnittlich 6 Merkmale nicht beschrieben werden (Bildqualität; nur Frontalbild; im Fallbericht nicht erwähnt). Dies entspricht beim Syndromwert einer Absenkung der Prozentzahl um durchschnittlich 5 %. Die Grenze für das Vorliegen eines Williams-Beuren-Syndroms muß also bei selbstuntersuchten Patienten um diesen Betrag erhöht werden. Es ergibt sich damit für diese Patienten folgende Einteilung nach dem Syndromwert:

Syndromwert über 50 % : typisches Williams-Beuren-Syndrom

Syndromwert zwischen
40 und 50 % : fragliches Williams-Beuren-Syndrom

Syndromwert unter 40 %: kein Williams-Beuren-Syndrom

Die vier unter 5.1. vorgestellten Patienten liegen also alle in der Gruppe "typisches Williams-Beuren-Syndrom" (siehe auch 6.1.4).

6.1.6.1 Patienten mit anderen chromosomalen und nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndromen

Um den Syndromwert als diagnostisches Mittel zu prüfen, wurde dieser Schlüssel auf Patienten mit anderen Dysmorphiesyndromen angewandt. Bei diesen Patienten liegt sicher kein Williams-Beuren-Syndrom vor, es ist also eine niedrige Punktzahl beim Syndromwert zu erwarten.

Es wurden allerdings von mir die Patienten so ausgewählt, daß durchaus Ähnlichkeiten mit dem Williams-Beuren-Syndrom-Phänotyp bestanden. Deshalb wurden auch keine Patienten

mit Brachmann-de-Lange-Syndrom oder Rubinstein-Taybi-Syndrom geprüft, da diese Syndrome sich stark vom Williams-Beuren-Syndrom unterscheiden.

Die Patienten erhielten folgende Punktzahlen:



Patient: K.T.

Diagnose: Ringchromosom 14

Syndromwert: 300 = 20 %



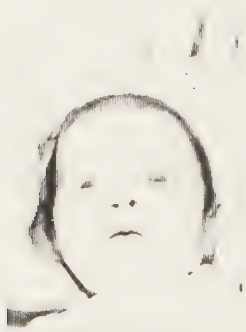
Patient: F.B.

Diagnose: partielle
Trisomie 8q

Syndromwert: 608 = 40 % !



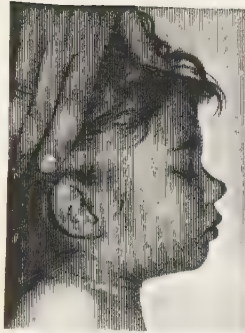
Patient: E.B.
Diagnose: Monosomie 18p
Syndromwert: 188 = 12 %



Patient: L.C.
Diagnose: Monosomie 5p
Syndromwert: 276 = 19 %



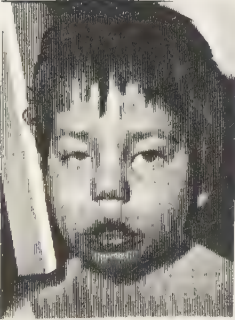
Patient: S.S.
Diagnose: partielle
Monosomie 4q
Syndromwert: 349 = 23 %



Patient: N.B.

Diagnose: congenitale
Microcephalie

Syndromwert: 540 = 35 %



Patient: R.B.

Diagnose: Aarskog-Syndrom

Syndromwert: 490 = 33 %



Patient: S.B.

Diagnose: Franceschetti-
Syndrom

Syndromwert: 366 = 24 %



Patient: S.S.

Diagnose: Langer-Giedion-Syndrom

Syndromwert: 299 = 20 %



Patient: K.D.

Diagnose: Alkoholembryopathie

Syndromwert: 353 = 23 %

Bis auf die Patientin F.B. trifft also die Annahme zu, daß die Patienten unter der erforderlichen Punktzahl bleiben. Bei der Patientin F.B. liegt der Syndromwert im Bereich "fragliches Williams-Beuren-Syndrom". Zur Diskussion dieses Ergebnisses wurde der Phänotyp dieser Patientin anhand des Merkmalskatalogs auf die Ähnlichkeit zum Williams-Beuren-Syndrom geprüft (siehe Tab.: 7, S.176).

Die Phänotypanalyse anhand des Merkmalskatalogs zeigt deutlich, daß zwar typische Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms vorliegen (v.a. bei den craniofacialen Dysmorphien), daß jedoch viele Dysmorphien von F.B. nicht dem Williams-Beuren-Syndrom zugeordnet werden können. Diese stehen z.T. (in der Tabelle unterstrichen) im Gegensatz zu dem für das Williams-Beuren-Syndrom Typischen.

Das zu hohe Ergebnis beim Syndromwert kommt dadurch zustande, daß hier die zusätzlichen Merkmale nicht berücksichtigt werden. Das Ergebnis des Syndromwertes reicht also nicht aus, um die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom zu stellen. Bei Werten im Bereich einer möglichen Diagnose ist es nötig, die Phänotypanalyse anhand des Merkmalskatalogs durchzuführen (falsch positive Ergebnisse).

PATIENTIN F.B.

vorhandene Merkmale

- schlechtes Gedeihen
psychomotorische Entwicklungsretardierung
Neurologische Dysfunktion
systolisches Herzgeräusch
- weiter Interkanthalabstand
mongoloide Lidspaltenachsenstellung
- breite Nasenwurzel
breiter Nasenrücken
große Nasenspitze
großer Nasenflügelabstand
evertierte Nasenbodenebene
- prominente Integumentaloberlippe
breites, verstrichenes Philtrum
Schleimhautoberlippe ohne Philtrum-
einschnitt
Zahnanomalien
evertierte Schleimhautunterlippe
- abstehende Ohren
- Hyperlordose der LWS

fehlende Merkmale

- niedriges Geburtsgewicht
Hinderwuchs
leichtes Untergewicht
Mikrocephalie Hypercalcämie
hypotone Muskulatur
guter Sprachgebrauch
freundliches Wesen
supravalvuläre Aortenstenose
periphere Pulmonalstenosen
großflächige Stirn
dicke Backen
kräftige Unterlidfalte
periorbitale Weichteilverdickung
Mongolenfalte
breite Lidspalten
medial diffuse, lateral abfallende
Augenbrauen
pigmentarme Iris mit sternförmigem
Muster
eingesunkene Nasenwurzel
kurzer Nasenrücken
evertierte Nasenlöcher
tiefer Nasenflügelansatz
evertierte, bogenförmige Schleimhaut-
oberlippe
lange Integumentaloberlippe
breite Mundspalte
offen gehaltener, asymmetrischer Mund
kleines Kinn
rauhe, blecherne Stimme
breite Ohren
hypoplastischer Antitragus
Leisten- und Nabelhernien
Hirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

- Neugeborenenkrämpfe
rezidivierende Infekte
mittelgradiger Hydrocephalus (CT)
leichte spastische Diplegie
- dolichocephale Kopfform (x)
prominente Sutura metopica
niedrige Stirn
hyperoper Astigmatismus
kurze Wimpern
medial abfallende, lateral
diffuse Augenbrauen
- prominente Nasenwurzel
kurzes, tiefansetzendes
Nasenseptum
- leicht konvexe Integumental-
oberlippe
stark invertierte Schleimhaut-
oberlippe
kurze Frenula an Ober- und
Unterlippe
Mikroglossie, Kerbe an Zunge
hoher Gaumen (x), Uvula bifida
prominente Integumentalunter-
lippe
tiefsitzende Ohren
kurze Helixwurzel, weite Scapha
verbreiterter Helixrand
tiefe Incisura intertragica
kurzer breiter Hals
Trichterbrust (x)
Hypertrichosis
große Klitoris, kleine Labia
minora
verkürzte Oberarme
spitz zulaufende Finger mit
stark gewölbten, breiten
Nägeln
Brachyclinodaktylie V (x)
geringe Zehenstellungsanomalien
Sandalenlücke

6.1.6.2 Patienten mit unklarem nicht-chromosomalem
Dysmorphiesyndrom und der Differentialdiagnose
Williams-Beuren-Syndrom

Alle diese Patienten wurden wegen Entwicklungsretardierung und Dysmorphiezeichen in der genetischen Beratungsstelle vorgestellt. Die Chromosomenanalyse ergab stets einen normalen Karyotyp. Aufgrund der Phänotypanalyse wurde bei diesen Patienten als Differentialdiagnose das Williams-Beuren-Syndrom in Erwägung gezogen.

Der Syndromwert ergab folgende Ergebnisse:

PATIENT	PUNKTZAHL	PROZENT
1. S.A.	530	35 %
2. L.K.	585	39 %
3. T.E.	658	43 %
4. G.M.	671	44 %
5. W.A.	694	46 %
6. D.T.	695	46 %
7. F.V.	766	48 %

Damit sind nach dem Syndromwert zwei Patienten (S.A., L.K.) nicht typisch für das Williams-Beuren-Syndrom. Die anderen fünf Patienten liegen nach dem Syndromwert im Bereich "fragliches Williams-Beuren-Syndrom". Durch den Vergleich der Phänotypmerkmale der Patienten mit dem Merkmalskatalog des Williams-Beuren-Syndroms sollen die Ergebnisse des Syndromwerts diskutiert werden. Dabei soll auch geprüft werden, ob der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms klar genug umrissen ist, um festzustellen, welche dieser Patienten dem Syndrom zuzuordnen sind.

1. Patient S.A.



Anhand der Gegenüberstellung von vorhandenen und fehlenden Merkmalen wird deutlich, daß die Mehrzahl der klinischen, wie auch der Phänotypmerkmale bei dem Patienten nicht vorliegt. Zwar weist S.A. in allen Gesichtsregionen Dysmorphien des Williams-Beuren-Syndroms auf, jedoch reichen diese nicht für eine Diagnose aus. In der Mundregion zeigt S.A. außerdem Dysmorphien, die im Gegensatz zu den typischen Merkmalen stehen.

Das Ergebnis der Phänotypanalyse stimmt also mit dem Syndromwert überein; das Krankheitsbild von S.A. ist nicht dem Williams-Beuren-Syndrom zuzuordnen (Syndromwert 35 %).

vorhandene Merkmale

- schlechtes Gedeihen
- Untergewicht
- Mikrocephalie
- (psychomotorische Retardierung)
-
- großflächige Stirn
- dicke Backen
- weiter Interkanthalabstand
- Mongolenfalte
- Weichteilverdickung am Oberlid
- medial diffus insertierte Augenbrauen
- breiter Nasenrücken
- kugelige Nasenspitze
- evertierte Nasenlöcher
- tief ansetzende Nasenflügel
- prominenter Oberkiefer
- prominente Integumentaloberlippe
- langer Nasolabialabstand
- hängende Schleimhautunterlippe
- kleines Kinn

fehlende Merkmale

- niedriges Geburtsgewicht
- Minderwuchs (25, Pz)
- systolisches Herzgeräusch
- Hypercalcämie
- supravalvuläre Aortenstenose
- periphere Pulmonalstenosen
- neurologische Dysfunktion
- Hyperreflexie
- muskuläre Hypotonie
- clowneskes Wesen
- guter Sprachgebrauch
- kräftige Unterlidfalte
- Weichteilverdickung am Unterlid
- breite Lidspalten
- Abweichung der Lidspaltenachsenstellung
- pigmentarme Iris mit sternförmigem Muster
- Strabismus convergens
- lateral abfallende Augenbrauen
- breite, eingesunkene Nasenwurzel
- kurzer Nasenrücken
- evertierte Nasenbodenebene
- großer Nasenflügelabstand
- lange Integumentaloberlippe
- breites, verstrichenes Philtrum
- evertierte Schleimhautoberlippe ohne Philtrumeinschnitt
- bogenförmige Schleimhautoberlippe
- breite Mundspalte
- Zahnanomalien
- offen gehaltener, asymmetrischer Mund
- rauhe, bleichere Stimme
- breite, abstehende Ohren
- hypoplastischer Antitragus
- Leisten- und Nabelhernien
- Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

dolichocephale Kopfform (x)
zurückweichender Stirnhaar-
ansatz

invertierte Schleimhautober-
lippe
schmales Lippenrot

hoher Gaumen (w)

Steißbeingrübchen

2. Patientin L.K.



Zwar läßt sich in der Phänotypanalyse eine Übereinstimmung der Merkmale von L.K. mit dem Williams-Beuren-Syndrom feststellen, jedoch fehlt die Mehrzahl der Phänotypmerkmale des Williams-Beuren-Syndroms. Vor allem Augen- und Mundregion von L.K. weisen nur wenige Dysmorphien im Sinne des Syndroms auf. Diese sind für sich allein zu unspezifisch, als daß sie eine Zuordnung zum Williams-Beuren-Syndrom begründen würden. Auch in den klinischen Merkmalen reicht die Übereinstimmung mit den syndromspezifischen Merkmalen (v.a. auf dem Hintergrund eines nicht ausreichend typischen Phänotyps) nicht aus, um die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom zu stellen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem des Syndromwertes überein (Syndromwert 39 %).

PATIENTIN L.K.

vorhandene Merkmale

— psychomotorische Entwicklungs-
verzögerung
Untergewicht
neurologische Dysfunktion (Fein-
motorik)
guter Sprachgebrauch
hypotone Muskulatur

— hohe Stirn
dicke Backen

— antimongoloide Lidspaltenachsen-
stellung

— eingesunkene Nasenwurzel
kurzer, breiter Nasenrücken
runde, große Nasenspitze
evertierte Nasenlöcher
tiefer Nasenflügelansatz

— breites, flaches Philtrum
evertierte Schleimhautunterlippe

— breite Ohren

— Nabelhernie

fehlende Merkmale

niedriges Geburtsgewicht
schlechtes Gedeihen
Minderwuchs
Mikrocephalie
Hyperreflexie
systolisches Herzgeräusch
supravalvuläre Aortenstenose
periphere Pulmonalstenosen
Hypercalcämie
clowmeskes Hesen
kräftige Unterlidfalte

weiter Interkanthalabstand
periorbitale Weichteilverdickung
breite Lidspalten
Mongolenfalte
medial diffus verbreiterte Augenbrauen
lateral abfallende Augenbrauen
Strabismus convergens
pigmentarme Iris mit sternförmigem
Muster
breite Nasenwurzel
evertierte Nasenbodenebene
großer Nasenflügelabstand

lange, prominente Integumentaloberlippe
evertierte, hogenförmige Schleimhaut-
oberlippe ohne Philtrumeinschnitt
breite Mundspalte
offen gehaltener, asymmetrischer Mund
kleines Kinn
Zahnanomalien
rauhe, blecherne Stimme
abstehende Ohren
hypoplastischer Antitragus

Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

starker Ikterus
Bewegungs- und Koordinations-
störung v.a. der linken Körper-
hälfte
Speichelfluß vermehrt

dolichocephale Kopfform
prominente Frontalhöcker
Haaransatz weit zurückweichend
tief liegende Bulbi
lange Wimpern

schmale Nasenwurzel
flache Nasenspitze

Helixrand einfach umgeschlagen
verlängerte Helixwurzel
stark prominentes Crus inf.
anthelicis
kleiner Lobulus
flacher Tragus
prominenter Antitragus
weite Incisura intertragica
leichte Trichterbrust (x)
weiter Mamillenabstand
Weichteilpolster über Händen
Brachydaktylie V
Pes planus et adductus (x)
Klinodaktylie V. Zehe

3. Patientin T.E.



In den klinischen Merkmalen liegen bei T.E. nur sehr unspezifische Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms vor. Sie könnten durchaus auch Ausdruck eines anderen Krankheitsbildes sein.

Bei den craniofacialen Dysmorphien ist in Nasen- und Mundregion eine gute Übereinstimmung feststellbar, jedoch ist die Augenregion, auch aufgrund der zusätzlich vorliegenden Merkmale, als nicht typisch anzusehen, auch wenn einige Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms vorliegen. Auch die Kopfform ist bei T.E. untypisch für das Williams-Beuren-Syndrom. In den Körperregionen liegen etliche, bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom noch nie beschriebene Merkmale vor. Insgesamt vermittelt die Phänotypanalyse also ein Bild, das zu wenig mit dem Syndrom übereinstimmt. Die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom kann im vorliegenden Fall also nicht gestellt werden.

Damit ergibt sich eine Diskrepanz zwischen Syndromwert und Phänotypanalyse. Diese kann durch die zusätzlichen Merkmale von T.E. erklärt werden, die im Syndromwert nicht berücksichtigt werden.

vorhandene Merkmale

- psychomotorische Entwicklungs-
retardierung
- Mikrocephalie
- muskuläre Hypotonie
-
- großflächige Stirn-
dicke Backen
-
- weiter Interkanthalabstand
- perforbitale Weichteilverdickung
- medial diffus inserierende Augen-
brauen
- pigmentarme Iris
- breite Nasenwurzel
- breiter Nasenrücken
- breite Nasenspitze
- großer Nasenflügelabstand
- maxilläre Prognathie
- prominente Integumentaloberlippe
- verstrichenes Philtrum
- breite Mundspalte
- eventierte Schleimhautunterlippe
- Zahnanomalien
- rauhe, tiefe Stimme
-
- Nabelhernie
- Wirbelsäulenskoliose

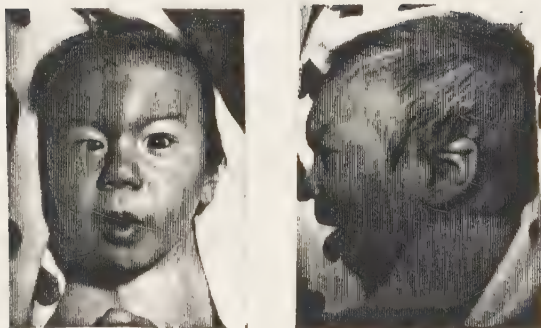
fehlende Merkmale

- geringes Geburtsgewicht
- Minderwuchs (25.Pz)
- Untergewicht (25.Pz)
- schlechtes Gedeihen
- Hypercalcämie
- systolisches Herzgeräusch
- supra- und subvalvuläre Aortenstenosen
- periphere Pulmonalstenosen
- neurologische Dysfunktion
- Hyperreflexie
- clowmeskes Wesen
- guter Sprachgebrauch
- kräftige Unterlidfalte
-
- breite Lidspalten
- Mongolenfalte
- Abweichung der Lidspaltenachsenstellung
- sternförmiges Irismuster
- Strabismus convergens
- lateral abfallende Augenbrauen
- eingesunkene Nasenwurzel
- kurzer Nasenrücken
- eventierte Nasenlöcher
- eventierte Nasenbodenebene
- tiefer Nasenflügelansatz
- lange Integumentaloberlippe
- breites Philtrum
- eventierte Schleimhautoberlippe ohne
Philtrumeinschnitt
- offen gehaltener asymmetrischer Mund
- kleines Kinn
-
- abstehende, breite Ohren
- hypoplastischer Antitragus

zusätzliche Merkmale

- Zyanose (x)
- Ödeme
- vermehrte Lanugobehaarung
- Opisthotonus
-
- scaphocephaler Schädel
- prominente Sutura metopica
- prominentes Hinterhaupt
- hoher Nackenhaaransatz
- Epikanthus
- S-förmige Unterlider
- tief liegende Bulbi
- lange, geschwungene Wimpern
- Synophris
-
- schmales Gaumen
- große Unterkiefertiefe (RD)
-
- lange, behaarte Ohren
- breit umgeschlagener
Helixrand
- großer breiter Lobulus
- flacher Thorax
- angedeutete Trichterbrust (x)
- Rectusdiastase
- supraanales Grübchen
- vergrößerte Klitoris
- proximal implantierter Daumen
- Brachymeso- Brachytelephalangie
V
- unregelmäßiger Zehenansatz
- Hypertrichose

4. Patient G.M.



Der Patient G.M. erscheint insbesondere in seinen klinischen Merkmalen typisch für das Williams-Beuren-Syndrom. Dagegen finden sich bei den Gesichtsdysmorphien nur in Augen- und Nasenregion Dysmorphien im Sinne des Syndroms. Die Mundregion, die an sich die konstantesten Merkmale des Syndroms beinhaltet, ist bei G.M. nicht typisch. Auch in der Augenregion weist der Patient einige Merkmale auf, die im Widerspruch zum Syndrom stehen. Damit ist das Gesicht von G.M. eher als nicht charakteristisch für das Williams-Beuren-Syndrom anzusehen. An den Extremitäten finden sich einige auffallende Veränderungen (Aplasie der Mittelphalanx, Brachymesophalangie II). Dagegen liegen beim Williams-Beuren-Syndrom nur sehr diskrete Veränderungen der Extremitäten vor.

Es stellt sich also die Frage, ob bei G.M. die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom aufgrund der klinischen Merkmale (erhöhter Calciumspiegel im Blut, systolisches Herzgeräusch) trotz des als nicht typisch anzusehenden Phänotyps gestellt werden kann. Dabei muß bedacht werden, daß bei G.M. nur einmal ein leicht erhöhter Calciumwert festgestellt wurde, der nicht (wie sonst häufig) mit Hypercholesterinämie, Nierenfunktionsstörungen

und einem schweren klinischen Krankheitsbild verbunden ist.

Wenn auch ein Syndromwert von 44 % eine Zuordnung zum Formenkreis des Williams-Beuren-Syndroms ermöglichen würde, spricht die Summe der Argumente gegen die Diagnose eines Williams-Beuren-Syndroms.

PATIENT G.M.

vorhandene Merkmale

- schlechtes Gedeihen
- Mikrocephalie
- leichte Hypercalcämie (mit 6 Mo.)
- systolisches Herzgeräusch
- neurologische Dysfunktion
- Hyperreflexie
- muskuläre Hypotonie
- clowneskes Wesen
-
- periorbitale Weichteilverdickung
- Mongolenfalte
- Strabismus
- medial diffuse Augenbrauen
- breite, eingesunkene Nasenwurzel
- breiter Nasenrücken
- großer Nasenflügelabstand
- tiefer Nasenflügelansatz
- evertierte Nasenbodenebene
- breite Mundspalte
- breite Ohren

fehlende Merkmale

- niedriges Geburtsgewicht
- Minderwuchs (25. Perzentile)
- psychomotorische Entwicklungsretardierung
- Untergewicht
- supraaortalvuläre Aortenstenose
- periphere Pulmonalstenosen
- (guter Sprachgebrauch)
- großflächige Stirn
- dicke Backen
- kräftige Unterlidfalte
- weiter Interkanthalabstand
- breite Lidspalten
- sternförmiges Irismuster
- pigmentarme Iris
- lateral abfallende Augenbrauen
- kurzer Nasenrücken
- evertierte Nasenlöcher
- lange, prominente Integumentaloberlippe
- breites, verstrichenes Philtrum
- evertierte, bogenförmige Schleimhaut-
- oberlippe ohne Philtrumeinschnitt
- stark evertierte Schleimhautunterlinie
- offen gehaltener, asymmetrischer Mund
- kleines Kinn
- Zahnanomalien
- rauhe, blecherne Stimme
- abstehende Ohren
- hypoplastischer Antitragus
- Leisten- und Nabelhernien
- Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

- schrilles Schreien
- kurze Lidspalten mit ungleicher Länge
- abgeknickte Augenbrauen
- invertierte Schleimhautoberlippe
- prominente Integumentalunterlippe
- schmäler, hoher Gaumen (x)
- breit umgeschlagener Helixrand
- prominentes Crus inferius anhelictis
- Grübchen auf Lobulus
- eingezogene linke Mamille
- Pendelhoden (x)
- Klinodaktylie V (x)
- breite Mittelhand
- Brachymesophaingie II
- Aplasie der Mittelphalanx V
- Hallucaldeviation der 2. Zehe
- leicht marmorierte Haut

5. Patient W.A.



Die Verdachtsdiagnose Williams-Beuren-Syndrom stützt sich bei W.A. hauptsächlich auf die vorliegenden craniofacialen Dysmorphien des Patienten. In allen Gesichtsregionen liegen bei ihm viele Merkmale im Sinne des Syndroms vor. Allerdings finden sich in Nasen- und Mundregion auch Merkmale, die nicht typisch für das Williams-Beuren-Syndrom sind. Insbesondere jedoch widerspricht die somatische Entwicklung von W.A. der Diagnose Williams-Beuren-Syndrom, da bei ihm seit Geburt eine Makrosomie vorliegt. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, das Krankheitsbild von W.A. dem Williams-Beuren-Syndrom zuzuordnen, wie es bei einem Syndromwert von 46 % geschehen könnte. Die Diskrepanz zwischen Phänotypanalyse und Syndromwert kommt durch die beim Syndromwert nicht berücksichtigten zusätzlichen Merkmale von W.A. zustande.

vorhandene Merkmale

- psychomotorische Entwicklungsretardierung
- clowneskes Wesen
- neurologische Dysfunktion

- großflächige Stirn
- dicke Backen
- kräftige Unterlidfalte
- weiter Interkanthalabstand
- Weichteilverdickung am Oberlid
- antimongoloide Lidspaltenachsenstellung
- pigmentarme Iris mit sternförmigem Muster
- medial diffuse Augenbrauen
- lateral abfallende Augenbrauen
- eingesunkene, breite Nasenwurzel
- breiter Nasenrücken
- große, kugelige Nasenspitze
- großer Nasenflügelabstand
- prominente Integumentaloberlippe

- evertierte Schleimhautlippen
- breites Philtrum
- offen gehaltener Mund

fehlende Merkmale

- geringes Geburtsgewicht
- schlechtes Gedeihen
- systolisches Herzgeräusch
- supravalvuläre Aortenstenose
- periphere Pulmonalstenosen
- Hypercalcämie
- Minderwuchs
- Untergewicht
- guter Sprachgebrauch
- muskuläre Hypotonie
- Hyperreflexie

- Weichteilverdickung am Unterlid
- breite Lidspalten
- Mongolenfalte
- Strabismus convergens

- kurzer Nasenrücken
- evertierte Nasenbodenebene
- tiefer Nasenflügelansatz

- lange Integumentaloberlippe

- verstrichenes Philtrum, divergentes Philtrum
- Schleimhautoberlippe bogenförmig und ohne Philtrumeinschnitt
- asymmetrischer Mund
- breite Mundspalte
- Zahnanomalien
- rauhe, blecherne Stimme
- kleines Kinn
- breite, abstehende Ohren
- hypoplastischer Antritus
- Leisten- und Nabelhernien
- Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

- hohes Geburtsgewicht (5070g)
- große Geburtslänge (56cm)
- beschleunigte Zahnentwicklung
- Übergroße (bei normalem KG)
- Makrocephalie
- Dolichocephalie

Weichteilverdickung über Glabella

tiefhängende Bulbi
Hyperopie

invertierte Nasenbodenebene

prominentes Philtrum mit Mittelleiste

evertierte Integumentalunterlippe
breite Zahnleiste

kleiner Lobulus
Trichterbrust (x)
weitstehende, tiefsitzende Mamillen
überstreckbare Gelenke (x)
Klinodaktylie V (x)
Zygodaktylie II - IV
Fibulardeviation I und II

6. Patient D.T.



In den craniofacialen Dysmorphien besteht bei D.T. eine gute Übereinstimmung mit dem Williams-Beuren-Syndrom-Phänotyp. Eine Ausnahme bildet die kurze Integumentaloberlippe. Die somatische Entwicklung verlief bei D.T. jedoch ganz unauffällig. Auch das cerebrale Anfallsleiden ist nicht für das Williams-Beuren-Syndrom typisch (bisher erst bei einem Patienten beschrieben). Fraglich könnte ein Zusammenhang zwischen dem Krampfleiden und der schweren Hyperbilirubinämie postpartal gesehen werden. Da beim Williams-Beuren-Syndrom durchaus eine normale körperliche Entwicklung vorkommen kann, läßt sich das Krankheitsbild von D.T. insgesamt dem Formenkreis des Williams-Beuren-Syndroms zuordnen. Das Ergebnis der Phänotypanalyse entspricht also dem Syndromwert eines fraglichen Williams-Beuren-Syndroms (Syndromwert 46 %).

PATIENT D.T.

vorhandene Merkmale

-niedriges Geburtsgewicht
psychomotorische Entwicklungsretardierung
clowneskes Wesen

-schmale, hohe Stirn

-weiter Interkanthalabstand
Mongolenfalte

Weichteilverdickung am Oberlid
antimongoloide Lidspaltenachsen
medial diffuse Augenbrauen

Strabismus convergens

-breite, eingesunkene Nasenwurzel
breite, kugelige Nasenspitze

breiter Nasenflügelabstand
tiefansetzende Nasenflügel

-prominente Integumentaloberlippe
divergierendes, breites Philtrum
evertierte, bogenförmige Schleimhautoberlippe

evertierte Schleimhautlippen

breite Mundspalte
offen gehaltener Mund

kleines Kinn
Zahnanomalien

-breite Ohren

fehlende Merkmale

Minderwuchs (eher groß)
Untergewicht (eher schwer)
Mikrocephalie (zw. 10. und 25. Pz)
systolische Herzgeräusch
schlechtes Gedeihen
Hypercalcämie
supraaortale Aortenstenose
periphere Pulmonalstenosen
guter Sprachgebrauch
neurologische Dysfunktion
muskuläre Hypotonie
Hyperreflexie
dicke Backen
kräftige Unterlidfalte

Weichteilverdickung am Unterlid
breite Lidspalten
pigmentarme Iris mit sternförmigem Muster
lateral abfallende Augenbrauen

kurzer Nasenrücken
breiter Nasenrücken

evertierte Nasenlöcher
evertierte Nasenbodenebene
lange Integumentaloberlippe
verstrichenes Philtrum
Schleimhautoberlippe ohne Philtrum-einschnitt
raue, blecherne Stimme

abstehende Ohren
hypoplastischer Antitragus

Leisten- und Nabelhernien
Hirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

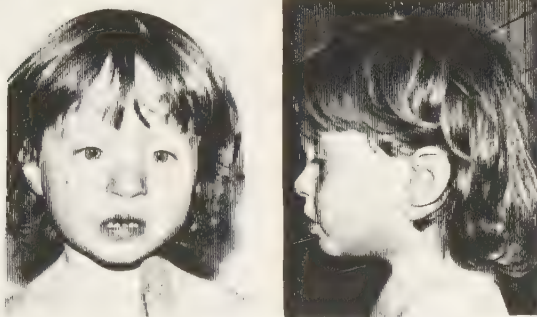
Hyperbilirubinämie
Hypertonie der Muskulatur
schrilles Schreien
cerebrales Anfallsleiden

Einziehungen oberhalb der Augenbrauen
lateral zurückweichender Stirnhaaranstrich
hoher Nackenhaaranstrich
dicke Schädelkalotte
Grübchen in den Wangen

kurze Integumentaloberlippe

breit umgeschlagener Helixrand
verbreiterte Helixwurzel
kleines, nach hinten ausgezogenes Corpus antheticum
flacher Tragus, prominenter Antitragus
weite Incisura intertragica
weiter Mamillenabstand
angedeutete Trichterbrust
dissoziiertes Knochenalter (x)
proximal ansetzende Daumen
breite Fingernägel
Klinodaktylie V (x)
transversale Linien am distalen Radiusende
Hallux valgus beids. (x)
Sichelfüße (x)

7. Patientin F.V.



Die Patientin F.V. weist nur unspezifische klinische Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms auf, jedoch stimmen die craniofacialen Dysmorphien in hohem Maße mit den Williams-Beuren-Syndrom-Phänotypmerkmalen überein. Alle bei der Patientin vorliegenden Dysmorphien lassen sich dem Williams-Beuren-Syndrom zuordnen. Allein die beidseitigen Klumpfüße sind ein auffälliger Befund, der bisher erst einmal bei einem Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom beschrieben wurde.

Wegen der ausgeprägten Übereinstimmung im Phänotyp kann hier die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom trotz Vorbehalten (Klinik !) gestellt werden.

Der Syndromwert entspricht mit 48 % dieser Einstufung.

vorhandene Merkmale

- niedriges Geburtsgewicht
- psychomotorische Entwicklungsretardierung
- guter Sprachgebrauch (nach Therapie)
- neurologische Dysfunktion
-
- großflächige Stirn
- dicke Backen
- weiter Interkanthalabstand
- Mongolenfalte
- pigmentarme Iris mit sternförmigem Muster
- Strabismus convergens
- leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung
- breite Nasenwurzel
- breiter Nasenrücken
- große, kugelige Nasenspitze
- großer Nasenflügelabstand
- eventierte Nasenlöcher
- breites, leicht verstrichenes Philtrum
- prominente Integumentaloberlippe
- leicht asymmetrische Mundspalte
- eventierte, bogenförmige Schleimhautoberlippe ohne Philtrumeinschnitt
- eventierte Schleimhautunterlippe
- kleines Kinn
- breite Ohren

fehlende Merkmale

- Untergewicht
- Minderwuchs (25.Pz)
- schlechtes Gedeihen
- Hypercalcämie
- systolisches Herzgeräusch
- supraaortale Aortenstenose
- periphere Pulmonalstenosen
- hypotone Muskulatur
- Hyperreflexie
- Mikrocephalie
- kräftige Unterlidfalte
- breite Lidspalten
- Weichteilverdickungen periorbital
- medial diffuse, lateral abfallende Augenbrauen
- eingesunkene Nasenwurzel
- kurzer Nasenrücken
- eventierte Nasenbodenebene
- langer Nasolabialabstand
- breite Mundspalte
- Zahnanomalien
- abstehende Ohren
- hypoplastischer Antitragus
- Leisten- und Nabelhernien
- Wirbelsäulenfehlhaltungen

zusätzliche Merkmale

- verlängerte Helixwurzel
- etwas vorstehender Hautnabel
- etwas vorverlagerter Anus
- Z.n. beids. Klumpfüßen

6.1.6.3 Beurteilung der Phänotypanalyse

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die cranio-facialen Dysmorphien des Williams-Beuren-Syndroms allein nicht für die Diagnosestellung ausreichen (siehe Patientin W.A.). Es muß zusätzlich eine Übereinstimmung im somatischen und psychischen Bereich zwischen Patient und Syndromcharakteristika vorhanden sein. Auf die Leitsymptome (supravalvuläre Aortenstenose und Hypercalcämie) braucht sich die Diagnostik dagegen nicht zu stützen. Das heißt, der Phänotyp des Williams-Beuren-Syndroms, zu dem ja das gesamte klinische Erscheinungsbild der Patienten gehört, ist klar genug definiert, um die Differentialdiagnose Williams-Beuren-Syndrom abklären zu können.

6.1.6.4 Beurteilung des Syndromwerts

Bei den 22 Patienten der genetischen Beratungsstelle, bei denen der Syndromwert angewandt wurde (4 Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom, 11 Patienten mit anderen Diagnosen, 7 Patienten mit der Differentialdiagnose Williams-Beuren-Syndrom) ergab sich nie ein falsch negatives Ergebnis: Bei keinem Patienten, der eine Punktzahl unter 40 % erreichte, lag ein Williams-Beuren-Syndrom vor. Der Syndromwert scheint also geeignet zu sein, ein Williams-Beuren-Syndrom auszuschließen (Vor-selektion). Dagegen ergaben sich bei den 22 Patienten vier falsch positive Ergebnisse: Vier Patienten erreichten eine Punktzahl über 40 %, obwohl bei der Phänotyp-analyse die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom nicht bestätigt werden konnte. Man kann sich also bei der Diagnosestellung nicht ausschließlich auf den Syndromwert stützen.

Bei allen Patienten mit falsch positiven Syndromwert-
ergebnissen lagen zusätzliche Merkmale vor, die gegen
das Williams-Beuren-Syndrom sprachen. Beim Syndromwert
werden jedoch nur die Merkmale gezählt, die charakte-
ristisch für das Williams-Beuren-Syndrom sind, d.h. es
wird festgestellt, ob genügend Phänotypmerkmale im Sinne
des Syndroms vorliegen, um eine Diagnose wahrscheinlich
zu machen. Dagegen werden zusätzliche Merkmale nicht
berücksichtigt. Diese können jedoch im Widerspruch zu
den syndromspezifischen Merkmalen stehen (Übergröße,
Blepharophimose, prominente Nasenwurzel, prominentes
Philtrum usw.). Deswegen ist es notwendig, einen hohen
Syndromwert anhand der Phänotypanalyse zu prüfen.

6.1.7 Computerdiagnostik des Williams-Beuren-Syndroms

Von einer Computerdiagnostik ist zu fordern, daß nach
Eingabe aller Patientendaten der Computer das Krank-
heitsbild des Patienten einem Syndrom zuordnen kann.
Dies könnte auf dem Prinzip eines Syndromwertes gesche-
hen. Dieser müßte jedoch alle erfaßbaren Dysmorphien
beinhalten und ihnen im Bezug zu einem Syndrom positive
oder negative Werte geben. Diese Werte können aber nur
über größere statistische Rechnungen ermittelt werden
und müssen im Verband mit anderen Dysmorphiesyndromen
erstellt werden.

Preus (99,100,101) hat für das Williams-Beuren-Syndrom
nach diesem Prinzip eine Computerdiagnostik entworfen,
die es ermöglichen soll, die Frage zu entscheiden, ob
ein Patient dem Williams-Beuren-Syndrom zugeordnet wer-
den kann. Dabei sind jedoch folgende Kritikpunkte auf-
zuwerfen:

1. In dem System werden nur die für das Williams-Beuren-
Syndrom beschriebenen Dysmorphien und anderen Phäno-
typmerkmale berücksichtigt.

Es ist aber die Forderung zu stellen, daß alle denkbaren Phänotypmerkmale eingebracht werden.

2. Die von Preus benützten Begriffe sind nicht streng und eindeutig definiert. Dadurch spielt das subjektive Beschreiben eine große Rolle. Dies steht jedoch im Widerspruch zur "objektiven Computerdiagnostik".

Es bleibt also die Frage bestehen, inwieweit durch eine solche Diagnostik die Objektivität und die Sicherheit der Diagnose erhöht werden können.

6.2 Diskussion der Ergebnisse zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms

6.2.1 Diskussion der publizierten Daten zu familiären Fällen von Williams-Beuren-Syndrom

6.2.1.1 Phänotypanalyse der familiären Fälle

Durch die Syndromwertauswertung wurden die Literaturpatienten nach der Sicherheit der Phänotypdiagnose geordnet (s. 6.1.5): Je charakteristischer der Phänotyp, desto höher ist der Syndromwert (in Prozent des Idealwertes) des Patienten. Bei allen familiären Fällen, die in den Publikationen abgebildet waren, wurde der Syndromwert für das Williams-Beuren-Syndrom ermittelt. Dabei fällt auf, daß unter den 15 Fällen mit einem Syndromwert unter 35 % zehn familiäre Fälle sind: 2 Patienten von White, 4 Patienten von Lewis, 3 Patienten von Cortada und ein Patient von Cornell.

Im Kapitel 6.1.6 wurde erarbeitet, daß der Syndromwert geeignet ist, festzustellen, ob genug Merkmale vorhanden sind, um die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom wahrscheinlich zu machen. Dabei muß bei den Literaturpatienten die jeweilige Qualität der Abbildung und des Fallberichtes berücksichtigt werden. Die Information zu den Patienten von White, Lewis und Cortada sind sehr ausführlich. Damit ist es wahrscheinlich, daß bei diesen Patienten die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom nicht zutrifft.

Die Familie, die von Lewis publiziert wurde, kann damit in die Gruppe der Familien mit erblicher supraaortaler Aortenstenose und Mikrostigmata im Sinne des Syndroms eingeordnet werden (s. Abb., S. 141).

Bei den Patienten von White und Cortada liegt eventuell ein anderes Dysmorphiesyndrom vor (s. Abb., S. 137; 143). Preus (101) ordnete die von Cortada publizierte Familie dem Noonan-Syndrom zu. Die Stammbäume dieser zwei Publi-

kationen werden bei der Diskussion des Erbgangs des Williams-Beuren-Syndroms nicht mehr berücksichtigt. Der Patient von Cornell erhält ebenfalls einen relativ niedrigen Syndromwert, bei dem man, da die Informationen ausreichend sind, die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom anzweifeln kann. Von den Geschwistern dieses Patienten sind nur wenige Angaben (geistige Retardierung, charakteristisches Gesicht, SVAS bzw. PPS) vorhanden. Aufgrund dieser Angaben muß zunächst ein Williams-Beuren-Syndrom angenommen werden. Der relativ uncharakteristische Phänotyp des Bruders reicht nicht aus, um bei den Geschwistern die Diagnose in Frage zu stellen (s. Abb., S. 140).

6.2.1.2 Diskussion der Zwillingsfälle

Bei einem der Zwillingsfälle ist Eineiigkeit nachgewiesen (Wiltse), bei dem anderen ist unklar, ob die Zwillinge eineiig oder zweieiig sind (Page, s. Abb., S. 139).

Eineiige Zwillinge sind, da ihr Genmaterial identisch ist, als sporadische Fälle aufzufassen (durch eine Neumutation entsteht bei beiden das Krankheitsbild). Solange im 2. Fall (Page) keine Zweieiigkeit nachgewiesen ist, erscheint es uns sinnvoll, beide Zwillingspaare als eineiig zu betrachten. Damit stellen sich keine familiären Fälle dar.

6.2.2 Diskussion des Erbgangs des Williams-Beuren-Syndroms

Für das Williams-Beuren-Syndrom wird ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Expressivität und unvollständiger Penetranz angenommen.

Dafür sprechen folgende Tatsachen:

1. Das Syndrom tritt meist sporadisch auf. Dies ist typisch für dominant vererbte Krankheitsbilder, bei denen sich die Erkrankten meist nicht fortpflanzen. Die sporadischen Fälle sind dabei durch dominante Neumutationen zu erklären.
2. Das Syndrom tritt in Familien mit der erblichen supravalvulären Aortenstenose und der erblichen leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie der Kindheit auf. Für diese beiden Krankheitsbilder gilt ein autosomal dominanter Erbgang als bewiesen (s.a. 2.4). Das überzufällig häufige Zusammentreffen dieser Krankheitsbilder läßt auf eine gemeinsame genetische Grundlage schließen. Williams-Beuren-Syndrom, supravalvuläre Aortenstenose und Hypercalcämie wären damit verschiedene Ausprägungen des gleichen dominanten Gendefekts (s.a. Beuren, 10).
3. Das Syndrom wurde in Familien beobachtet, in denen Dysmorphien im Sinne des Syndroms vorlagen (54,59). Dabei fand man diese "Mikrostigmata" stets nur bei einem Elternteil. Damit fügen sich die Dysmorphien als schwächste Ausprägung des Gens in den autosomal dominanten Erbgang.
4. Das Syndrom wurde bei Halbgeschwistern beschrieben (Habedank, 58). In der Familie des gemeinsamen Elternteils treten Hinweise auf eine erbliche Belastung für das Syndrom auf (geistige Behinderung, v.a. Williams-Beuren-Syndrom). In diesem Fall muß also der gemeinsame Elternteil als symptomloser Träger des Gendefekts aufgefaßt werden (unvollständige Penetranz beim autosomal dominanten Erbgang).

Gegen den autosomal dominanten Erbgang sprechen folgende Argumente:

1. Es gibt Geschwisterfälle von Williams-Beuren-Syndrom (Cornell, 20, Kurlander, 75), bei denen keine Aussage zur Familienanamnese gemacht ist. Es könnte also sein, daß die Familienanamnese völlig unauffällig ist. Damit würden diese Stammbäume für eine autosomal rezessive Vererbung sprechen. Allerdings ist es bei den spärlichen Angaben zu den Patienten und ihren Familien (s. Abb., S. 140) wahrscheinlicher, daß in beiden Fällen keine Untersuchung der Familie auf Symptome im Sinne des Syndroms stattgefunden hat. Damit gibt es also keine gesicherten familiären Fälle von Williams-Beuren-Syndrom ohne Hinweise auf eine genetische Belastung für das Syndrom in der Familie.
2. Bisher wurde kein Fall von Eltern-Kind-Übertragung beim Williams-Beuren-Syndrom beobachtet, wie es für den autosomal dominanten Erbgang charakteristisch wäre. Dies kann aber dadurch erklärt werden, daß die Patienten wegen ihrer Krankheit kaum Nachkommen haben.
3. Das Auftreten von Fällen mit Williams-Beuren-Syndrom in Familien mit genetischer Belastung für das Syndrom ist wesentlich seltener, als nach dem autosomal dominanten Erbgang zu erwarten wäre. Dies kann jedoch auf die stark variable Expressivität und die unvollständige Penetranz der Erkrankung zurückgeführt werden.

Demnach läßt sich sagen, daß der autosomal dominante Erbgang beim heutigen Kenntnisstand der wahrscheinlichste für das Williams-Beuren-Syndrom ist.

Unter dieser Voraussetzung kann man bei einem Fall von Williams-Beuren-Syndrom von einer dominanten Neumutation ausgehen, wenn in der Familie keinerlei Hinweise auf das Syndrom vorliegen. In diesen Familien besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko für das Syndrom.

Finden sich jedoch in der Familie Hinweise auf das Williams-Beuren-Syndrom (SVAS, Hypercalcämie, Dysmorphien, geistige Retardierung), so besteht ein theoretisches Wiederholungsrisiko von 50 % (s.a. Grimm, 54). Da jedoch eine sehr variable Expressivität des Syndroms vorliegt, ist das tatsächliche Risiko für das Auftreten des vollausgeprägten Syndroms geringer.

6.2.3 Empirisches Risiko für das Auftreten eines Williams-Beuren-Syndroms in der Nachkommenschaft von Anlageträgern

Die Häufigkeit des Williams-Beuren-Syndroms läßt sich für Familien abschätzen, die mit supraavalvulärer Aortenstenose und Hypercalcämie belastet sind: In den 128 Familien mit erblicher supraavalvulärer Aortenstenose, die von Grimm untersucht wurden, fanden sich 4 Familien mit je einem Fall von Williams-Beuren-Syndrom (die Fälle mit geistiger Retardierung und angedeuteten Dysmorphien eingeschlossen). Nach Paterson (96) sind bisher 14 Familien mit der leichten Form der idiopathischen Hypercalcämie in der Literatur bekannt. In diesen Familien trat kein Fall von Williams-Beuren-Syndrom auf. Allerdings gibt es zwei - einzeln publizierte - Familien (Ehrhardt, 34, Méhes, 83), in denen Hypercalcämie und Williams-Beuren-Syndrom zusammenreffen.

Diese Zahlen zeigen, daß das theoretische Risiko von 50 % für das Auftreten eines Williams-Beuren-Syndroms in belasteten Familien empirisch wesentlich niedriger anzusetzen ist. Deshalb ist es sinnvoll, das empirische Risiko für das Auftreten des Vollbildes des Williams-Beuren-Syndroms unter den Nachkommen von Anlageträgern zu bestimmen, um die betroffenen Familien nicht mit einem Risiko von 50 % belasten zu müssen.

Als Anlageträger gelten alle Personen, die selbst oder deren Angehörige 1. Grades (Eltern und Geschwister) "Mikrostigmata" - supravalvuläre Aortenstenose, Hypercalcämie, Dysmorphien, geistige Retardierung - aufweisen. Es wurde das Risiko für das "Vollbild" des Williams-Beuren-Syndroms bestimmt, zu dem das charakteristische Aussehen und die geistige Retardierung als wesentliche Merkmale gehören.

Das Risiko wurde nach Ascertainment-Korrektur errechnet. Dabei werden die Personen, die zur Veröffentlichung der Familie geführt haben (Indexpatienten) und die obligaten Anlageträger (Personen in der direkten Aszendenz des Indexpatienten) nicht mitgezählt.

Das Risiko (p) errechnet sich nach der Formel $P = \frac{a}{n}$. Die Standardabweichung des Risikos wird nach der Formel

$$S.E. (p) = \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3}}$$

berechnet.

Dabei entspricht a der Anzahl pathologischer Fälle und n der Anzahl von Nachkommen der Anlageträger.

Das Risiko wurde aus den unter 5.4.2.2 aufgeführten Stammbäumen unter Berücksichtigung der bisherigen Ergebnisse ermittelt. Danach entfallen die Stammbäume von Cortada und White sowie von Wiltse und Page.

In den ausgezählten Familien finden sich 206 Schwangerschaften von Anlageträgern. Vier der Schwangerschaften endeten mit einer Fehlgeburt; diese Häufigkeit ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht. Von den 202 Lebendgeborenen wiesen 24 Kinder ein Williams-Beuren-Syndrom auf.

Nach Ascertainmentkorrektur ergibt sich eine Häufigkeit von 7 Fällen Williams-Beuren-Syndrom auf 160 Geburten. Dies entspricht einem Risiko von $4,4 \pm 1,6 \%$ für das Auftreten eines Williams-Beuren-Syndroms unter den Nachkommen von Anlageträgern.

6.2.4 Schlußfolgerungen für die genetische Beratungssituation

Bei einer Familie, die wegen des Williams-Beuren-Syndroms genetisch beraten werden soll, muß bei der Stammbaumerhebung sorgfältig auf das Vorliegen von "Mikrostigmata" in Sinne des Syndroms geachtet werden. Es ist speziell nach Herzfehlern, Gedeihstörungen (Hinweis auf Hypercalcämie), Familienähnlichkeit (Dysmorphien), früh verstorbenen Kindern (Herzfehler, Hypercalcämie) und nach geistiger Retardierung zu fragen. Ergeben sich dabei keine positive Antworten, so kann die Familie als nicht belastet angesehen werden. Das Krankheitsbild ist durch Veränderung eines Gens neu entstanden (dominante Neumutation); das heißt, es besteht für weitere Nachkommen kein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Findet man dagegen Hinweise auf eine erbliche Belastung für das Syndrom, so muß man der Familie die autosomal dominante Vererbung der Erkrankung mit der stark variablen Expressivität und der unvollständigen Penetranz erklären. Man wird darauf hinweisen, daß 50 % der Nachkommen die Anlage für die Krankheit tragen werden, daß aber der Ausprägungsgrad sehr stark variieren kann - von Dysmorphien bis zum vollausgeprägten Syndrom. Dabei kann von einem empirischen Risiko von 3-6 % für das Auftreten eines vollausgeprägten Williams-Beuren-Syndroms ausgegangen werden.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß eine pränatale Diagnose der Erkrankung nicht möglich ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einführenden Definitionen zum Begriff des Dysmorphiesyndroms wird die Literatur zum Williams-Beuren-Syndrom erörtert. Dabei wird herausgearbeitet, daß die "komplizierte" supravalvuläre Aortenstenose und die idiopathische Hypercalcämie der Kindheit wegen ihres gemeinsamen Phänotyps dem gleichen nicht-chromosomalen Dysmorphiesyndrom, dem Williams-Beuren-Syndrom, zugeordnet werden können.

Im Problematikteil wird gezeigt, daß diese, zunächst als Leitsymptome angesehenen Merkmale nicht obligat zu dem Syndrom gehören. Die Ätiologie der Erkrankung liegt wahrscheinlich in einer Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels, jedoch sind noch keine klinischen Methoden zum Nachweis dieser Grundstörung erarbeitet. Für die Diagnose des Williams-Beuren-Syndroms ist man deshalb auf die Phänotypbeschreibung angewiesen. Diese war jedoch nicht vollständig und z.T. widersprüchlich. Ebenso bestehen bisher keine einheitlichen Richtlinien für die genetische Beratung.

Im Kapitel Material und Methoden wird die systematische Befunderhebung von Phänotypmerkmalen erklärt. Diese wird auf vier eigene Patienten und 134 Fälle aus Publikationen angewandt.

Im Ergebnisteil werden die Fallberichte der vier eigenen Patienten vorgestellt. Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Befunderhebung wird ein umfassendes Bild von Krankengeschichte und Erscheinungsbild der Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom gezeichnet, das in Phantombild, Photometrieprofil und Merkmalskatalog zusammengefaßt wird. Alle Stammbäume, in denen Anzeichen für eine genetische Belastung für das Williams-Beuren-Syndrom bestehen, werden aufgeführt.

In der Diskussion werden nach Darstellung der Problematik der Phänotypdiagnostik Wege zur Syndromdefinition und -diagnostik aufgezeigt. Die Diagnose der vier eigenen Patienten wird anhand der charakteristischen Merkmalskombination, des Anthropometrieprofils und des Syndromwertes diskutiert. Für die Definition der Syndromeinheit wird ein Syndromwert eingeführt. Dieser wird zunächst auf die Literaturpatienten angewandt. Außerdem wird geprüft, inwieweit der Syndromwert Williams-Beuren-Syndrom-Patienten von Patienten mit anderen Dysmorphie-syndromen unterscheiden kann bzw. bei der Zuordnung fraglicher Fälle hilfreich ist. Dazu dienen die Daten von 18 Patienten der genetischen Beratungsstelle. Um Richtlinien für die genetische Beratung zu erhalten, werden die familiären Fälle phänotypisch überprüft. Es wird der Erbgang des Williams-Beuren-Syndroms diskutiert und unter Berücksichtigung der Ergebnisse das empirische Risiko für das Auftreten des Williams-Beuren-Syndroms bei Nachkommen von Anlageträgern errechnet.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Antia A.U., H.E.Wiltse, R.D.Rowe, E.L.Pitt, S.Levin, O.E.Ottesen, R.E.Cooke: Pathogenesis of the supra-valvular aortic stenosis syndrome; J.Pediatr. 71: 431 (1967)
2. Arnim G.von, P.Engel: Mental Retardation related to Hypercalcaemia; Develop.Med.Child Neurol. 6:366 (1964)
3. Babbitt D.P., J.Dobbs, R.A.Boedecker: Multiple bladder diverticula in Williams-"Elfin-Facies"-Syndrome Pediatr. Radiol. 8:29 (1979)
4. Batres G.M.; A.C.Beiras, J.P.Barrera, M.Q.Jiménez, V.Perez Martinez: Estenosis Supraaortica. Estudio De 11 Casos; Rev. Esp. Card. 27:121 (1974)
5. Becroft D.M.O., D.Chambers: Supravalvular aortic stenosis - infantile hypercalcaemia syndrome: in vitro hypersensitivity to vitamin D2 and Calcium; J.Med.Gen. 13:223 (1976)
6. Bennett F.C., B.La Veck, C.J.Sells: The Williams-Elfin-Facies-Syndrome: The psychological profile as an aid in syndrome identification; Pediatrics 61:303 (1978)
7. Beuren A.J., J.Apitz: Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance; Circulation 26:1235 (1962)
8. Beuren A.J., C.Schulze: The syndrome of supravalvular aortic stenosis; peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance; Am.J.Cardiol. 13:471 (1964)

9. Beuren A.J., J.Apitz, J.Stoermer, B. Kaiser: Vit.D-hypercalcämische Herz- und Gefäßerkrankungen; Mschr. Kinderheilk. 114:457 (1966)
10. Beuren A.J.: Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation; Birth Defects 8:45 (1972)
11. Black J.A., R.F.Bonham Carter: Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia; Lancet 1963- 2:745
12. Black J.A., N.R.Butler, B.E.Schlesinger: Aortic stenosis and hypercalcaemia; Lancet 1965 546
13. Blanquaert A., C.Dupuis, C.Hooft, J.P.Nuyts, R.Pannier: Stenosis pulmonaires et aortiques post-valvulaires avec facies particulier et retard intellectuel; Acta cardiol. 21:611 (1966)
14. Bliddal J., B.Dupont, J.C.Melchior, O.E.Ottesen: Coarctation of the aorta with multiple artery anomalies in idiopathic hypercalcaemia of infancy; Acta Paed.Scand. 58:632 (1969)
15. Bongiovanni A.M., W.R.Eberlein, J.T.Jones: Idiopathic hypercalcaemia of infancy with failure to thrive; N.Engl.J.Med. 257:951 (1957)
16. Burry A.F.: Supraaortic stenosis associated with Marfan's syndrome; Brit.Heart J. 20:143 (1958)
17. Chantler C., D.H.Davies, M.C.Joseph: Cardiovascular and other associations of infantile hypercalcaemia; Guy's Hosp.Rep. 115:221 (1966)

18. Coleman E.N.: Infantile hypercalcaemia and cardiovascular lesions; Arch.Dis.Childh. 40:535 (1965)
19. Committee on Nutrition: The relation between infantile hypercalcaemia and vitamin D - public health implications in North America; Pediatrics 40:1050 (1967)
20. Cornell W.P., Elkins R.C., Criley J.M., Sabiston D.C.: supra-
valvular aortic stenosis; J.Thor.Card.Surg. 51:482 (1966)
21. Cortada X., K.Taysi, A.F.Hartmann: Familial Williams-
Syndrome; Clin.Genetics 18:173 (1980)
22. Creery R.D.G., D.W.Neill: Idiopathic hypercalcaemia
in infants with failure to thrive; Lancet 1954- 2:110
23. Crichton J.U., J.C.Morgan: Hypercalcaemia and supra-
valvular aortic stenosis; Lancet 1967- 1:1104
24. Cue C.M.Mc, T.J.Spiczuzza, L.W.Robertson, H.Page Mauck:
Familial supra-
valvular aortic stenosis; J.Pediatr. 73:889 (1968)
25. Daeschner G.L., C.W.Daeschner: Severe idiopathic
hypercalcaemia of infancy; Pediatrics 19:362 (1957)
26. Daiger S.P., Miller M.: Vitamin-D-binding protein in
the Williams-Beuren-Syndrome and idiopathic hyper-
calcaemia; N.Engl.J.Med. 298:687 (1978)
27. Denie J.J., A.P.Verheught: Supra-
valvular aortic
stenosis; Circulation 18:902 (1958)

28. Driscoll D.J., D.Z.Friedberg, W.J.Gallen: Idiopathic hypercalcaemia syndrome with mitral stenosis; Wis. Med.J. 73:115 (1974)
29. Dupont B., A.Dupont, J.Bliddal, E.Holst, J.C.Melchior, O.E.Ottesen: Idiopathic hypercalcaemia of infancy; Dan.Med.Bull 17(2):33 (1970)
30. Ebeling J.: Ätiologische Probleme und Symptomatik der infantilen Hyperkalzämie; Arch.Kinderheilk. 177:17 (1968)
31. Ebeling J., L.Bette: Weitere Gesichtspunkte zu den kardiovaskulären Veränderungen bei hypercalcämischen, familiären und sporadischen supravulvulären Aortenstenosen mit peripheren arteriellen Stenosen; Mschr. Kinderheilk. 116:175 (1968)
32. Ebeling J., L.Bette, J.Schiefer: Ein weiterer Beitrag zu den kardiovaskulären Veränderungen und der Klinik defektgeheilter infantiler Hyperkalzämien (Williams-Beuren-Syndrom); Arch.Kinderheilk. 180:1 (1969)
33. Eberle P., A.J.Beuren: Chromosome Studies in patients with supravulvular aortic stenosis; Lancet 1963- 2:438
34. Ehrhardt A.A., J.Money: Hypercalcaemia - a family study of psychologic functioning; John's Hopkins Med.J. 121:14 (1967)
35. Eie H., G.Semb, O.Müller, G.Bramness: Localized supravulvular aortic stenosis combined with mental retardation and peculiar facial appearance; Acta med.scand. 191:517 (1972)

36. Fanconi G., P.Giradet: Chronische Hypercalcämie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenotalen Mißbildungen; *Helv. pediat. Acta* 7:314 (1952)
37. Farrehi C., C.T.Dotter, H.E.Griswold: Supravalvular aortic stenosis; *Am.J.Dis.Child* 108:335 (1964)
38. Fay J.E., R.B.Lynn, M.W.Partington: Supravalvular aortic stenosis, mental retardation and a characteristic facies; *Canad.Med.Ass.J.* 94:295 (1966)
- ° 39. Fellers F.X., R.Schwartz: Etiology of the severe form of idiopathic hypercalcaemia of infancy; *N.Engl.J.Med.* 259:1050 (1958)
40. Foley T.P., H.C.Harrison, C.D.Arnaud, H.E.Harrison: Familial benign hypercalcaemia; *J.Pediatr.* 81:1060 (1972)
41. Folger G.M.J.R.: Further observation on the syndrome of idiopathic hypercalcaemia and supravalvular aortic stenosis; *Am.Heart J.* 93(4):455 (1977)
42. Forbes G.B., M.F.Bryson, J.Manning, G.H.Amirhaki, J.C.Reina: Impaired calcium homeostasis in the infantile hypercalcaemia syndrome; *Acta paediat. Scand.* 61:305 (1972)
43. Forfar J.O., Balf C.L., G.M.Maxwell, S.L.Tompsett: Idiopathic hypercalcaemia: clinical and metabolic studies with special reference to the etiological role of vitamin D; *Lancet* 1956- 1:981

44. Fraser D., B.S.Langford Kidd, S.W.Kooh, L.Paunier:
A new look at infantile hypercalcaemia; *Pediatr.
Clin.N.Amer.* 13:503 (1966)
45. Friedman W.F., W.C.Roberts: Vitamin D and the
supravalvular aortic stenosis syndrome; *Circulation*
34:77 (1966)
46. Friedman W.F.: Vitamin D as a cause of the supra-
valvular aortic stenosis syndrome; *Am.Heart J.* 73:
718 (1967)
47. Friedman W.F., L.F.Mills: The relationship between
vitamin D and craniofacial and dental anomalies of
the supravalvular aortic stenosis syndrome; *Pediatr.*
43:12 (1969)
48. Fryns J.P., L.G.van der Hauwert, M.Dumoulin, H.van
den Berghe: The Elfin face syndrome and the short
arm of chromosome 15; *Ann.Genet.* 25:181 (1982)
49. Gärtner W.: Dysmorphiezeichen als Indikation zur
Chromosomenanalyse; Dissertation 1980
50. Garcia R.E., Friedman W.F., M.M.Kaback, R.D.Rowe:
Idiopathic hypercalcaemia and supravalvular aortic
stenosis; *N.Engl.J.Med.* 271:117 (1964)
51. Gellis S.S., M.Feingold: Infantile hypercalcaemia
with mental retardation - picture of the month;
Amer.J.Dis.Child. 115:471 (1968)
52. Gillman J., C.Gilbert: Calcium, phosphorus and
vitamin D as factors regulating integrity of cardio-
vascular system; *Exp.Med.Surg.* 14:136 (1956)

53. Goodman R.M., Gorlin R.J.: The face in genetic disorders; C.V.Mosby Company (1977) S. 536;
Williams-Syndrome
54. Grimm T., H.Wesselhoeft: Zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der isolierten Form der supra-valvulären Aortenstenose - Untersuchungen in 128 Familien; Zeitschr. Kardiol. 69:168 (1980)
55. Grouchy J.de, I.Emerit: Chromosome studies in patients with supra-valvular aortic stenosis; Lancet 1963- 2:786
56. Guillon J.L., Colliard M., Capelle M., Mercier J.N., Gallet J.P., Tcherdakoff P.: Syndrome de Williams et Beuren avec hypertensive artérielle et sténose d'une artère rénale; Nove Presse Med. 8(47):3903 (1979)
57. Günther H.: Anomaliekomplex und Zufallssyndromie; Zbl Allg.Path. 84:6 (1948/49)
58. Habedank M., Bücheler E.: Kardiovaskuläre Fehlbildungen mit konstitutionellen Charakteristika und Debität; Z. Kinderheilk. 98:268 (1967)
59. Hammerer J., Gaßner J., W.Müller: Zum familiären Auftreten des Williams-Beuren-Syndroms und der supra-valvulären Aortenstenose; klin. Pädiatrie 191:287 (1979)
60. Harris L.C., X.N.Quang: Idiopathic hypercalcaemia of infancy with interruption of the aortic arch; J.Pediatr. 73:84 (1968)

61. Hooft C., A.Vermassen, A.Blanquaert: Observations concerning the evolution of the chronic form of idiopathic hypercalcaemia in children; *Helv. pediatr. Acta* 18:138 (1963)
62. Hughes M.R., D.J.Baylink, P.C.Jones, M.R.Haussler: Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₂/D₃ application to hypervitaminosis D; *J.Clin Invest.* 58:61 (1976)
63. Hutchins G.M., S.E.Mirvis, G.Mendelsohn, N.H.Bulkley: Supravalvular aortic stenosis with parafollicular (c-cell) hyperplasia; *Am.J.Med.* 64:967 (1977)
64. Illig R., A.Prader: Kasuistische Beiträge zur idiopathischen Hypercalcämie und Vitamin-D-Intoxikation; *Helv.paediatr.Acta* 14:618 (1959)
65. Jensen O.A., M.Warburg, A.Dupont: Ocular pathology in the elfin-face-syndrome; *Ophtalmologica* 172:434 (1976)
66. Jörgensen G., A.J.Beuren: Genetische Untersuchungen bei supravalvulärer Aortenstenose; *Humangenetik* 1:497 (1965)
67. Jones K.L., D.W.Smith: The Williams-elfin-face-syndrome; *J.Pediatr.* 86:718 (1975)
68. Joseph M.C.: Chromosome studies in patients with supravalvular aortic stenosis; *Lancet* 1963- 2:788 (Letter to the editor)
69. Joseph M.C., D.Parrot: Severe infantile hypercalcaemia with special reference to the facies; *Arch.Dis.Child.* 33:385 (1958)

70. Jue K.L., G.R.Noren, R.C.Anderson: The syndrome of idiopathic hypercalcaemia of infancy with assoziated congenital heart disease; J.Pediatr. 67:1130 (1965)
71. Keller W., A.Wiskott, K.Betke, W.Künzer: Lehrbuch der Kinderheilkunde; Georg Thieme Verlag Stuttgart (1977) 4. Auflage
72. Kelly J.R.: The elfin face syndrome; Oral surgery 40 (2):205 (1975)
73. Kenny F.M., T.Aceto, M.Purisch, H.E.Harrison, H.C. Harrison, R.M.Blizzard: Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalcaemia of infancy; J.Pediatr. 62:531 (1963)
74. Krovitz L.J., Gessner J.H., G.L.Schiebler: Handbook of pediatric Cardiology Figure 184, page 299 (1969)
75. Kurlander G.J., E.L.Petry, H.Taybi, P.R.Lurie, J.A. Campbell: Supravalvular aortic stenosis - roentgen analysis of twenty-seven cases; Am.J.of Roent. 98: 782 (1966)
76. Leiber B., G.Olbrich: Die klinischen Syndrome S.1106 Das Williams-Beuren-Syndrom; Urban und Schwarzenberg München-Wien-Baltimore (1981)
77. Leiber B., A.Riemann, G.Fischer: Praktisch wichtige Dysplasiesyndrome 2. Williams-Beuren-Syndrom; Pädiatr. Praxis 12:317 (1973)
78. Lewis A.J., P.A.Ongley, O.W.Kincaid, D.G.Ritter: Supravalvular aortic stenosis; Dis.chest 55:372 (1969)

79. Lightwood R.: Idiopathic hypercalcaemia of infancy;
Arch.Dis.Child. 7:193 (1932)
80. Lightwood R.: Idiopathic hypercalcaemia in infants
with failure to thrive; Arch.Dis.Child. 27:302 (1952)
81. Logan W.F., W.E.Jones, E.Walker, N.Coulshed, E.J.
Epstein: Familial supravalvular aortic stenosis;
Brit.Heart J. 27:547 (1965)
82. Lowe K.G., J.L.Henderson, W.W.Park, D.A.Mc Greal:
The idiopathic hypercalcaemic syndromes of infancy;
Lancet 1954- 2:101
83. Méhes K., Zs.Szelid, P.Toth: Possible dominant inheritance
of the idiopathic hypercalcaemic syndrome;
Hum.Hered. 25:30 (1975)
84. Mencarelli L.: Stenosi supravalvulare aortica ad
anello; Arch.ital.path. 1:829 (1930)
85. Mental retardation: Syndrome of hypercalcaemia,
elfin facies, supravalvular aortic stenosis and
mental retardation; Macmillan Company N.Y. S.178
86. Merritt A.D., C.G.Palmer, P.R.Lurie, E.L.Petry:
Supravalvular aortic stenosis: genetic and clinical
studies; J.Lab. and clin.Med. 62:955 (1963)
87. Morgan H.G., R.G.Mitchell, J.M.Stowers, J.Thomson:
Metabolic studies of two infants with idiopathic
hypercalcaemia; Lancet 1956- 1:925
88. Morrison R.C., M.C.Nalley: The spectrum of abnormalities
in supravalvular aortic stenosis; Am.J.
Cardiol. 19:143 (1967)

89. Motsch K., J.Bartel, S.Iwanoff, W.Portmann: Das Syndrom der supravalvulären Aortenstenose; *Cardiologica* 43:379 (1963)
90. Murken J.D., H.Cleve: Humangenetik, Enke Verlag Stuttgart 1979, 2. Auflage
91. Neuhäuser G., J.M.Opitz: Mißbildungs-Retardierungs-Syndrome; Definition und Einteilung; *Zschr.Kinder- und Jugendpsychiatrie* 3:265 (1975)
92. Newman C.G.H.: Spätschäden an der Aorta nach überstandener schwerer infantiler Hypercalcämie; *Dtsch. med.Wschr.* 89:2389 (1964)
93. Ottesen O.E., A.U.Antia, R.D.Rowe: Peripheral vascular anomalies associated with the supravalvular aortic stenosis syndrome; *Radiology* 86:430 (1967)
94. Page H.L., J.H.K.Vogel, R.Pryor, S.G.Blount: Supra-valvular aortic stenosis - unusual observations in three patients; *Am.J.Cardiol.* 23:270 (1969)
95. Palmer C.G.: Chromosome studies in patients with supravalvular aortic stenosis; *Lancet* 1963- 2:788
96. Paterson C.R., A.Gunn: Familial benign hypercalcaemia *Lancet* 1981- 2:61
97. Perou M.L.: Congenital supravalvular aortic stenosis *Arch.Path.* 71:453 (1961)
98. Preus M.: Iris pattern in patients with the Williams-Syndrome; *J.Pediatr.* 87:840 (1975)

99. Preus M.: The numerical versus intuitive approach to syndrome nosology; Birth defects Original Article Series XV (5):93 (1980)
100. Preus M.: The Williams Syndrome: Objective definition and diagnosis; Clin.Gen. 25:422 (1984)
101. Preus M.: Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes; Clin.Gen. 25:429 (1984)
102. Priest J.H., D.M.Lang: Aortic stenosis and hypercalcaemia; Lancet 1965- 1:1335
103. Rashkind W.J., R.Golinko, M.Arcasoy: Cardiac findings in idiopathic hypercalcaemia of infancy ; J.Pediatr. 58:464 (1961)
104. Roberts N.K., C.A.F.Moes: Supravalvular pulmonary stenosis; J.Pediatr. 82:838 (1973)
105. Rossignol A.M., E.Dechelette, A.Joannard, M.Bost, A.Beaudoing: Hypertension Artérielle chez trois Adolescents Porteurs D'un Syndrome de Williams et Beuren; Pediatrie 35(3):243 (1980)
106. Rowe R.D., R.E.Cooke: Vitamin D and craniofacial and dental anomalies of supravalvular aortic stenosis; Pediatrics 43:1 (1969)
107. Schlesinger B.E., N.R.Butler, J.A.Black: Severe type of infantile hypercalcaemia; Brit.Med.J. 1:127 (1956)
108. Schimanek P.: Anthropologische und anthropometrische Definition von Dysmorphiezeichen als Grundlage der Diagnostik von Dysmorphiesyndromen; Dissertation (im Druck)

109. Schmidt-Matthiesen H.: Gynäkologie und Geburtshilfe; Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1979
110. Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie S.282; Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979
111. Sissman N.J., Neill C.A., Spencer F.C., Taussig H.B.: Congenital aortic stenosis; Circulation 19:458 (1959)
112. Smith D.W., R.M.Blizzard, H.E.Harrison: Idiopathic hypercalcaemia; Pediatr. 24:258 (1959)
113. Stapleton T., Mac Donald W.B., R.Lightwood: Management of idiopathic hypercalcaemia
114. Stengel-Rutkowski S., P.Schimenek, A.Wernheimer: Anthropometric definitions of dysmorphic facial signs; Hum.Genet. 67:272 (1984)
115. Stengel-Rutkowski S., P.Schimanek: Chromosomale und nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome; Enke Verlag Stuttgart 1984 (im Druck)
116. Taussig H.B.: Congenital malformations of the heart; Circulation 31:768 (1965)
117. Taylor A.B., P.H.Stern, N.H.Bell: Abnormal regulation of circulating 25-hydroxy-vitamin D in the Williams-Syndrome
118. Vasquez A.M., J.R.Zuberbuhler, F.M.Kenny: Mitral insufficiency in assoziation with the syndrome of idiopathic hypercalcaemia of infancy; J.Pediatr. 73:907 (1968)

119. Watson G.H.: Supravalvular pulmonary and aortic stenosis coexisting; Brit.Heart J. 25:817 (1963)
120. Weisz P., M.Hartmann, R.Weiden: Results of surgery for congenital supravalvular aortic stenosis; Am. J.Cardiol. 37(1):73 (1980)
121. White R.A., M.Preus, G.V.Walters, F.C.Fraser: Familial occurrence of the Williams-syndrome; J. Pediatr. 91:614 (1977)
122. Wernheimer A.: Anthropometrische Definition von Dysmorphiezeichen, Dissertation (in Vorbereitung)
123. Wiedemann H.R., F.R.Grosse, H.Dibbern: Das charakteristische Syndrom; Schattauer Verlag Stuttgart - New York 176 S.178: Williams-Beuren-Syndrom
124. Williams J.C.P., B.G.Barrat-Boyes, J.B.Lowe: Supravalvular aortic stenosis; Circulation 24:1311 (1961)
125. Wiltse H.E., Goldbloom R.B., A.U.Antia, O.E.Ottesen, R.D.Rowe, R.E.Cooke: Infantile hypercalcaemia syndrome in twins; N.Engl.J.Med. 275:1157 (1966)
126. Wooley J., H.P.Hosier: Supravalvular aortic stenosis an emerging clinical entity; Circulation 28:827 (1963)
127. Wunsch C., H.Feigenbaum, R.Campbell, C.Helmen: A case of valvular and supravalvular aortic stenosis and coarctation of the aorta; Am.J.Cardiol. 19:275 (1967)
128. Zach M., A.Beitzke, G.Gypser: Beitrag zum Williams-Beuren-Syndrom; Pädiatrie und Pädologie 12:167 (1977)

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. J. Murken, Leiter der Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik der Kinderpoliklinik, für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats,

Herrn Professor Dr. H. Spiess, Direktor der Kinderpoliklinik der Universität München, für die Übernahme des Koreferats,

Frau Privat - Dozentin Dr. Sabine Stengel-Rutkowski für die Einführung in die Problematik, die Anregungen und die wertvolle Diskussion bei der Durchführung der Arbeit,

Herrn P. Schimanek für die Einführung in die Anthropometrie und die Beschreibung von Dysmorphiezeichen sowie seine große Hilfsbereitschaft bei allen Fragen,

Herrn A. Wernheimer für die Überlassung seiner Ergebnisse zur Anthropometrie,

allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik für die offene und freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe.

LEBENS LAUF

Name: Eva Maria Ott, geb. Wagner

Geburtsdatum: 28. August 1959

Geburtsort: Augsburg

Eltern: Friedrich Wagner, Studiendirektor
Kreszentia Wagner, geb. Hahn, Hausfrau

Familienstand: verheiratet seit 16.8.83 mit
Friedemann Ott

Schul Ausbildung: 1965 - 1969 Volksschule Kaufering
1969 - 1977 Gymnasium Landsberg/Lech

Studium: 1977 - 1984 Studium der Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität
München, abgeschlossen am 9.5.84 mit
der Ärztlichen Prüfung

Approbation: 27. Juni 1984

Praktisches Jahr: Kreiskrankenhaus Starnberg (Innere
Medizin und Chirurgie)
Kinderklinik Augsburg

Arbeitsverhältnis: seit Juli 1984 als Ärztin in der
Abteilung für Pädiatrische Genetik
der Kinderpoliklinik

